

LES
LEUCOPLASIES DU COL UTÉRIN

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 Mars 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

par

Pierre-Hippolyte-Henri GILET

Né à Sedan (Ardennes), le 10 Janvier 1908.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. HAMANT, Professeur	<i>Président,</i>
		FRUHINSHOLZ, Professeur, .	<i>Juges</i>
		BODART, Agrégé	
		CHALNOT, Agrégé	

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

IMPRIMERIE CAMILLE ANDRE ET C^{ie}

1, BOULEVARD JEAN-JAURÈS, 1
NANCY

1934

LES
LEUCOPLASIES DU COL UTÉRIN

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 19 Mars 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

par

Pierre-Hippolyte-Henri GILET

Né à Sedan (Ardennes), le 10 Janvier 1908.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. HAMANT, Professeur . . .	Président.
		FRUHINSHOLZ, Professeur, .	{ Juges
		BODART, Agrégé	
		CHALNOT, Agrégé	

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

IMPRIMERIE CAMILLE ANDRE ET C^{ie}

1, BOULEVARD JEAN-JAURÈS, 1

NANCY

—
1934

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I U.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I U.

WEISS, O *, I U ; BOUVIN, O *, I U :

ANCEL, *, I U ; GARNIER *, I U ; MACÉ *, I U ; P. PARISOT, O *, I U.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I U.
Clinique médicale	M. G. ETIENNE, O *, I U.
Physique	M. DUFOUR, *, I U.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I U.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	M. FRELICH, *, I U.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I U.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHNHOLZ, O *, I U.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I U.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I U.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I U.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I U.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I U.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I U.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I U.
Thérapeutique	M. M. PERRIN, *, I U.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I U.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I U.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I U.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A U, I U.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I U.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I U.
Histoire naturelle et parasitologie	M. G. THIRY *, I U.

Chargés de cours complémentaires :

Pharmacologie	M. M. PERRIN, *, I U, professeur.
Clinique des maladies tuberculeuses(1)	M. J. SIMONIN, A U, agrégé.
Pathologie générale	M. SIMONIN, A U, agrégé.
Clinique gynécologique	M. A. BINET, *, I U, agrégé libre.
Pathologie externe	M. GUILLEMIN, A U, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. DE LAVERGNE, *, I U, professeur.
Propédeutique dermatologique	M. WATRIN, *, I U, agrégé libre.
Médecine opératoire	M. M. BARTHÉLEMY, *, I U, ag. lib.
Electrothérapie et radiologie	M. G. LAMY, *, I U, agrégé.
Accouchements (Cours théorique)	M. JOB, *, I U, agrégé libre.
Obstétrique	M. VERMELIN, *, A U, agrégé.
Clinique propédeutique médicale	M. DROUET, A U, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. MUTEL, *, I U, agrégé.
Pathologie interne	M. ABEL, *, A U, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. HAMEL, *, docteur.
Education physique(1)	M. L. MERKLEN, A U, agrégé.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A U, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. MICHON, docteur.
Propédeutique O.-R. L. (1)	M. AUBRIOT, docteur.

Agrégés en exercice

MM. LAMY, *, I U.
MUTEL, *, I U.
VERMELIN, *, A U.
GUILLEMIN, A U.
ABEL, *, A U.
DROUET, A U.
SIMONIN, A U.

MM. MERKLEN, A U.
FLORENTIN.
BODART.
CHALNOT.
WOLFF.
POURCINES.
MELNOTTE, O *.

Agrégés libres

MM. G. GROSS, *, I U ; S. REMY, I U ; BUSQUET, I U ; L. JOB, *, I U ;
M. FAIRISSE, I U ; BINET, *, I U ; BARTHÉLEMY, *, I U ; WATRIN, *, I U.

M. E. TRIBOLET, I U, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MON PÈRE

A MA MÈRE

*Faible témoignage de ma reconnaissance
et de mon profond amour filial.*

A MON FRÈRE

A MA SCEUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR HAMANT

Professeur de Clinique Chirurgicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR FRUHINSHOLZ

Professeur de Clinique obstétricale
Officier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BODARD

Chargé de Cours à la Faculté

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHALNOT

CHARGÉ DE COURS DE PROPÉDEUTIQUE CHIRURGICALE

INTRODUCTION

La leucoplasie, ainsi nommée par VIDAL, est une affection kératosique que l'on rencontre sur les muqueuses à épithélium pavimenteux stratifié (muqueuses buccale, linguale, vaginale, etc...).

Cliniquement, elle est caractérisée par des plaques d'un blanc nacré. De forme parfois ronde ou ovalaire, le plus fréquemment irrégulières, ces plaques ont une tendance très marquée à la transformation cancéreuse.

Anatomiquement, ces plaques sont dues à un épaissement de la couche épithéliale qui possède une triple caractéristique : hypertrophie de la couche cornée, néoforation d'une couche granuleuse des cellules à éiéidine et hypertrophie du corps muqueux de Malpighi avec bourgeons papillaires très développés.

Telle qu'elle vient d'être caractérisée, cette affection s'observe surtout au niveau des muqueuses bucco-linguale et vulvo-vaginale. *A priori*, rien n'empêche d'en admettre l'existence au niveau de la portion vaginale du col utérin, puisque cette région est normalement tapissée par un épithélium pavimenteux stratifié, pouvant par conséquent s'épidermiser au même titre, par exemple, que l'épithélium de la muqueuse buccale.

Cependant, la leucoplasie utérine est considérée comme exceptionnelle, « la leucoplasie du col est rare, dit VERDALLE, ou du moins a passé inaperçue, car je ne

l'ai vu signalée nulle part et j'ai vainement demandé à beaucoup de collègues, cependant très expérimentés, s'ils l'avaient observée ».

Dans les traités classiques, on y consacre à peine quelques lignes.

« La leucoplasie du col est exceptionnelle, on n'en connaît qu'une dizaine d'observations ; dans quelques cas, on a noté l'évolution cancéreuse » ; ainsi s'expriment FORGUE et MASSABUAU dans leur *Traité de Gynécologie*. D'autres auteurs, LABADIE-LAGRAVE et LEGUEU, J.-L. FAURE et SIREDEY, sont à peu près aussi brefs.

Représentée comme rare par les classiques, cette affection est cependant plus fréquente en réalité, et on la découvre souvent lorsqu'on veut bien la rechercher systématiquement.

Tous les auteurs sont d'accord actuellement pour affirmer les relations étroites qui existent entre la leucoplasie et le cancer. La leucoplasie constitue un stade précancéreux, on assiste avec elle au début le plus extrême de ce qui sera plus tard un néoplasme. Elle acquiert, par le fait même, une importance capitale.

A l'heure actuelle, où l'on cherche à réaliser, sinon la prophylaxie du cancer, du moins un traitement précoce de cette redoutable affection, il nous a paru particulièrement intéressant d'étudier la leucoplasie pour en déterminer tous les caractères essentiels.

« Il faut dire, il faut le répéter, écrit FORGUE, qu'il y a pour tout cancer chirurgicalement accessible, une phase locale où il est guérissable opératoirement. De là la règle d'un diagnostic aussi précoce que possible. »

Poser un diagnostic de leucoplasie du col utérin équi-

vaut le plus souvent à faire un diagnostic précoce de cancer utérin. Si on veut bien songer que la leucoplasie est facilement guérissable par les moyens d'intervention dont nous disposons, on se rend compte immédiatement de tout l'intérêt de la question, qui revêt ainsi une certaine importance au point de vue prophylaxie du cancer du col utérin.

Cette affection est actuellement encore très mal connue, surtout en France.

Nous avons donc pensé, sur les conseils de notre Maître, M. le Professeur HAMANT, qu'il pourrait être utile d'en donner une étude d'ensemble basée sur les observations que nous avons pu recueillir et les quelques travaux faits à ce sujet.

PLAN

Le plan de notre travail sera le suivant :

- Historique ;
 - Anatomie pathologique macroscopique et microscopique ;
 - Etiologie, pathogénie ;
 - Rapports avec le cancer ;
 - Symptomatologie et diagnostic ;
 - Marche et pronostic ; traitement ;
 - Observations ;
 - Conclusions.
-



Digitized by the Internet Archive
in 2026

HISTORIQUE

La connaissance de la leucoplasie est assez récente et ne remonte guère à plus d'un demi-siècle.

Elle fut d'abord étudiée au niveau de la muqueuse bucco-linguale, sous différentes dénominations : « plaque des fumeurs », de BUZENET ; « ichtyose de la langue » des auteurs anglais et américains ; « psoriasis buccal », de BAZIN ; « tylosis linguæ », d'ULMANN ; « keratosis », de KAPOSÍ.

Les auteurs n'étant pas d'accord sur le nom à donner à cette nouvelle affection, SCHWIMMER propose celui de « leucoplakia » et BESNIER celui de « leucokératose », cette dernière dénomination spécifiant mieux, dit-il, le « trouble de la fonction épithéliale, kératose, caractère élémentaire, supérieur et commun qui régit toutes les affections blanches des muqueuses ». Cependant, VIDAL adopte le terme de SCHWIMMER qu'il modifie en celui, plus français, de « leucoplasie ». C'est ce terme qui est resté.

Le siège ordinaire le plus commun de la leucoplasie, le seul qui fut connu durant longtemps, est la muqueuse bucco-linguale.

Ce n'est que depuis 1875 que l'on sait que la leucoplasie peut également atteindre l'appareil génital de la femme.

A cette époque, Robert F. WEIR, chirurgien de Roo-

sewelt-Hospital à New-York, dans un article intitulé « Ichthyosis of the tongue and vulva », étudie dix observations de leucoplasie. Parmi ces dix observations, il attire spécialement l'attention sur un cas intéressant la vulve, « le premier qui ait été observé, autant que je puisse savoir », disait l'auteur. Cette priorité lui est restée.

En France, les travaux de RECLUS et de son élève BEX, de PICHEPIN et A. PETIT, de LETULLE, PERRIN, JAYLE et BENDER, firent bien connaître la leucoplasie vulvo-vaginale et montrèrent la gravité de cette affection par la fréquence de sa transformation cancéreuse.

Bien que l'attention fût attirée du côté de l'appareil génital de la femme, on connaît bien peu encore en France, à cette époque, la leucoplasie de l'utérus.

A l'étranger, en Allemagne et en Amérique, quelques travaux ayant trait à l'étude histologique des métrites et de l'épithélioma pavimenteux de l'utérus ont fourni quelques documents permettant d'établir la réalité et les caractères principaux de cette affection.

Citons les mémoires de ZELLER en 1885 ; de PIERING en 1887.

En France, on ne connaît que quelques observations éparses ; la première est celle de D'HOTMANN DE VILLIERS et THÉRÈSE (1896). Ces auteurs rapportent l'observation d'une femme dont le col utérin présentait sur sa lèvre postérieure une plaque de leucoplasie de la dimension d'une pièce de cinquante centimes. Elle s'agrandit progressivement et, en quatre mois, elle avait envahi une bonne partie du col, ce qui nécessita l'amputation de celui-ci.

Puis viennent les cas de VERDALLE. Cet auteur présente en 1903, à la Société Médicale des Hôpitaux, trois cas de leucoplasie du col, dont un personnel et deux de LABADIE-LAGRAVE. Pour lui, la leucoplasie serait un signe de début, un signe prémonitoire de l'épithélioma du col, précédant de très longtemps l'éclosion du cancer.

En 1905, sort du laboratoire de la clinique gynécologique du Professeur POZZI un bon travail de JAYLE et BENDER. Basé sur quelques faits antérieurs et sur plusieurs observations personnelles, ces auteurs étudient « la leucoplasie de la vulve, du vagin et de l'utérus », tant au point de vue clinique qu'au point de vue anatomo-pathologique.

En 1909, LETULLE et JAYLE communiquent à la Société Anatomique de Paris un nouveau cas de leucoplasie du col utérin.

M^{me} RUBENOVITCH, en 1910, rapporte dans sa thèse deux cas nouveaux observés, l'un par JAYLE, l'autre par BENDER.

Son étude est ensuite délaissée jusqu'en 1926. Seul paraît, en 1922, le cas d'AUDRY et SUQUET, utilisé dans la thèse de ce dernier.

En 1927, P. MÉRIEL a publié l'observation d'une leucoplasie sursyphilitique du col de l'utérus. Pour lui, il existe deux grands groupes de leucoplasies : leucoplasie cancérisée et leucoplasie pure. Comme celle de la langue, cette dernière serait d'origine syphilitique et la syphilis de l'utérus passerait au cancer par l'intermédiaire de la leucoplasie.

Comme on le voit, en France, les observations de leucoplasie sont encore peu nombreuses.

Par contre, à l'étranger, de nombreux auteurs se sont occupés de la question.

LANDESMANN et EINOCH en ont observé un cas en 1929. Ils considèrent la leucoplasie comme un stade précancéreux. Ils ne nient pas que souvent son origine est syphilitique, mais ils lui reconnaissent également d'autres causes, d'ailleurs mal définies, capables à elles seules de provoquer la leucoplasie.

En Italie, PUENTE en a publié trois cas en 1931. Il admet qu'il existe une relation certaine entre cette affection et la syphilis, mais que d'autres causes (irritations, cervicite chronique...) peuvent agir par elles-mêmes en dehors de la spécificité.

En Amérique, il faut citer les travaux de RIES, KRETSCHNER et de ELISE S. L'ESPÉRANCE.

Mais ce sont surtout les auteurs allemands qui ont le mieux contribué à l'étude de cette question encore neuve.

VON FRANQUÉ, ESSER, ROGGE, HASELHORST, pour ne citer que les principaux, ont observé fréquemment des cas de leucoplasie.

Mais c'est surtout le Professeur HINSELMANN, de Hambourg, qui a le mieux étudié la question. Pour lui, la leucoplasie, représentée en France comme rare, est relativement fréquente lorsqu'on sait la découvrir par quelques moyens spéciaux, par l'emploi, en particulier, d'un appareil ingénieux, qu'il nomme colposcope.

Pour HINSELMANN, toutes les leucoplasies sont des stades précancéreux, capables d'évoluer en carcinome dans un délai plus ou moins long, c'est pour cette raison qu'il faut s'efforcer de les dépister précocement et de les traiter énergiquement.

Quant à la *leucoplasie du canal cervical et du corps utérin*, elle est assez mal connue. N'ayant pas d'histoire clinique, et échappant à tout moyen de diagnostic, ce n'est le plus souvent qu'une trouvaille d'autopsie ou le résultat d'examen de pièces opératoires après hystérectomie.

On en connaît seulement quelques observations : celle de ZELLER de 1885, de PIERING en 1887. En 1894, VON ROSTHORN en publie une, sans examen histologique ; le diagnostic n'étant pas tranché, il n'y a pas lieu de la retenir.

EMANUEL, en 1895, en a trouvé un cas lors d'une hystérectomie pour cancer du col chez une femme de 44 ans.

En France, seuls JAYLE et BENDER en ont rapporté un cas en 1905. Cette observation très complètement étudiée est une des plus caractéristiques.

Pour ces auteurs, la leucoplasie intra-utérine, qui passe le plus souvent inaperçue, peut conduire à l'épithélioma comme les autres leucoplasies génitales.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MACROSCOPIQUE

Sur le col de l'utérus on observe des plaques le plus souvent irrégulières, blanchâtres, tirant tantôt sur le jaune et le gris, tantôt sur le blanc d'argent et le nacre.

La plaque est très souvent recouverte par une sécrétion plus ou moins épaisse, blanc-jaunâtre. Ce n'est qu'après avoir enlevé ce magnat fibrineux que l'on peut voir la plaque de leucoplasie.

Celle-ci est toujours adhérente aux tissus sous-jacents ; cherche-t-on à l'enlever en frottant assez vivement avec un tampon de coton, on détermine une petite hémorragie et la plaque reste le plus souvent. Si on est parvenu à l'enlever, elle se reproduit dans les semaines qui suivent.

Les plaques de leucoplasie d'origine syphilitique sont moins adhérentes et changent plus souvent de forme, contrairement aux plaques de leucoplasie idiopathique qui sont pratiquement immuables.

Dans le cas d'HOTMANN DE VILLIERS et THÉRÈSE, la plaque qui existait sur la partie médiane de la lèvre postérieure était d'un blanc nacré, brillante et surmontée d'un excudat jaunâtre. Elle faisait un léger relief sur les parties saines et adhérait très intimement au tissu sous-jacent.

Chez la première malade de VERDALLE, on voyait sur la face antérieure du col deux plaques d'un blanc nacré offrant l'aspect de la leucoplasie linguale, ovalaires, lisses « comme peintes au vernis », sur la muqueuse, sans saillie, ni sillon de séparation.

La surface de la plaque est le plus souvent lisse, c'est le cas le plus fréquent, la muqueuse n'est pas soulevée à son niveau et semble seulement avoir été touchée légèrement avec un crayon au nitrate d'argent. Mais les plaques anciennes font quelquefois une saillie assez marquée pour être appréciée à la vue et au toucher. Leur surface est « rugueuse et chagrinée », suivant l'expression de JAYLE et BENDER, leur consistance dure et sèche. Sur les plaques anciennes, sans aller jusqu'à une rugosité aussi apparente, on peut observer quelquefois cependant une fine striation qui donne au toucher une sensation sèche et un peu rude.

A ne considérer que la surface des plaques, on peut ainsi distinguer deux variétés de leucoplasie :

1° *Leucoplasie simple*, à surface lisse, à bords bien délimités ou faiblement sinueux, tous caractères que l'on n'observe que sur les plaques récentes.

2° *Leucoplasie hyperkératosique*, formée par des nappes plus épaisses, avec stries plus ou moins accusées, ces nappes pouvant être reliées entre elles par de petits ponts de leucokératose.

Ces deux aspects différents ne sont en réalité que deux degrés successifs d'une même affection et la forme hyperkératosique est reliée à la première par tous les degrés intermédiaires.

La leucoplasie hyperkératosique peut encore se transformer, s'épaissir davantage et se hérissier de saillies papillaires cornées, réalisant ainsi la *variété verruqueuse* de DARRIER.

Dimensions. — Elles sont assez variables, de quelques millimètres de diamètre ; elles peuvent avoir la dimension d'une pièce de cinquante centimes, de deux francs, et même occuper toute une lèvre du col, parfois même les deux.

Voici, à ce sujet, un tableau donné par HINSELMANN à propos de cinquante cas de leucoplasie du col. Ces cinquante cas sont divisés en deux groupes :

Dans le premier, les femmes examinées ne présentent qu'une seule plaque (trente cas).

Dans le deuxième, on en trouve deux et plus (vingt cas).

TABLEAU I

1. M..... La plaque occupe la totalité des deux lèvres du col, celui-ci est ulcéré.
2. S..... Toute la lèvre antérieure et la moitié de la lèvre postérieure.
3. M..... Toute la lèvre antérieure.
4. S..... La moitié de la lèvre antérieure et le tiers de la lèvre postérieure.
5. H..... $10^m/m \times 7^m/m$.
6. M..... $10^m/m \times 3^m/m$.
7. S..... $8^m/m \times 3,5^m/m$.

8. S..... $6,5^m/m \times 5,2^m/m$.
9. A..... $6^m/m \times 4^m/m$.
10. D..... $6^m/m \times 4^m/m$.
11. O..... $6^m/m \times 8,4^m/m$.
12. L..... $5,6^m/m \times 4^m/m$.
13. H..... $5^m/m \times 2,5^m/m$.
14. P..... $5^m/m \times 3^m/m$.
15. P..... $5^m/m \times 2^m/m$.
16. R..... $5^m/m \times 2,5^m/m$.
17. W..... $4,5^m/m \times 4^m/m$.
18. A..... $4,4^m/m \times 1,5^m/m$.
19. T..... $4^m/m \times 1^m/m$.
20. G..... $4^m/m \times 3^m/m$.
21. K..... $4^m/m \times 3,8^m/m$.
22. E..... $3,2^m/m \times 0,5^m/m$.
23. A..... $2,8^m/m \times 2^m/m$.
24. R..... $2,5^m/m \times 0,5^m/m$.
25. K..... $2,3^m/m \times 1,5^m/m$.
26. P..... $1,6^m/m \times 0,6^m/m$.
27. N..... $1,5^m/m \times 1^m/m$.
28. K..... $1,6^m/m \times 0,8^m/m$.
29. L..... $1,2^m/m \times 0,8^m/m$.
30. S..... Plusieurs millimètres.

TABLEAU II

1. K..... 3 plaques $9^m/m$, $1,8^m/m$, $1,2^m/m$.
2. A..... 3 plaques $2^m/m$, $2^m/m$, $1^m/m$.
3. P..... 3 plaques $1,2^m/m$, $1^m/m$, $0,5^m/m$.
4. A..... 2 plaques $5,5^m/m$, $5,5^m/m$.

5. F..... 2 plaques $0,8^m/m$, $0,4^m/m$.
6. J..... $7^m/m$ et des petites plaques de dimensions variables.
7. B..... Plusieurs plaques, grandeur $4^m/m$.
8. S..... Petites plaques rondes autour de l'orifice du col, $5^m/m$.
9. S..... Lèvres ou V. et post. portent des petites plaques d'environ $3,5^m/m$.
10. S..... Plaques multiples, la plus grande : $4,5^m/m$.
11. T..... Plaques multiples, $2^m/m$ et moins.
12. W..... Plaques multiples, la plus grande : $4^m/m$.
13. B..... Plaques multiples, dimensions variables.
14. B..... Plaques multiples, dimensions variables.
15. F..... Plaques multiples, petites.
16. D..... Petites plaques, moins de $1^m/m$.
17. Si..... Plusieurs plaques.
18. Br.... Plaques nombreuses, dimensions variables.
19. Wi.... Plusieurs plaques, dimensions variables.
20. Kl..... Plusieurs plaques, dimensions variables.

Le nombre des plaques est également variable : une dans les observations d'HOTMANN DE VILLIERS et THÉRÈSE, de VERDALLE, de MÉRIEL, deux et trois dans les observations de BENDER, d'HINSELMANN, quatre dans notre observation personnelle.

Quant à la *localisation* de ces plaques, nous ne dirons pas avec MÉRIEL que la lèvre postérieure du col est plus souvent le siège de ce processus. De toutes les observations que nous avons dépouillées, il ne semble pas que l'on puisse dire qu'une lèvre soit plus fréquemment atteinte que l'autre. On note à peu près avec la même fré-

quence une localisation sur la lèvre antérieure et sur la lèvre postérieure.

Voisinage. — Le col sur lequel se développent ces plaques de leucoplasie ne présente, en apparence, rien de particulier, ou bien est le siège d'un processus pathologique très visible.

Le plus souvent, on trouve des lésions de métrites chroniques, des ulcérations plus ou moins étendues ; dans le cas d'HOTMANN DE VILLIERS et THÉRÈSE, le col avait augmenté de volume et les deux lèvres étaient ulcérées ; des petites masses polypeuses, dans l'observation rapportée par JAYLE et BENDER, on notait deux petites masses polypeuses sur la lèvre postérieure et une autre plus volumineuse formée de plusieurs lobules accolés par un pédicule rétréci, sur la lèvre antérieure. Quelquefois aussi le col est le siège d'un néoplasme plus ou moins étendu, c'est ainsi que dans l'observation de BENDER le col était volumineux, bourgeonnant, ulcéré, très friable, on avait affaire à un cancer ulcéreux qui avait envahi toute la lèvre postérieure et la commissure droite. Il en était de même dans une des observations de VERDALLE.

Pour HINSELMANN, la muqueuse du col où se développe la leucoplasie n'est jamais normale, examinée au moyen du colpascopé, appareil binoculaire qui grossit fortement, il trouve presque toujours dans la région de la plaque une zone où la muqueuse est plus rouge, parfois légèrement érodée ou ulcérée. Cette zone située entre les points de jonction de l'épithélium pavimenteux stratifié de la partie vaginale du col et l'épithélium cylin-

drique de sa partie cervicale est appelée par HINSELMANN « *zone de transformation* ».

Cette zone, rarement normale, serait le point d'élection de la leucoplasie.

Quoi qu'il en soit de cette assertion, nous devons reconnaître que le col atteint de leucoplasie porte souvent des ulcérations plus ou moins suspectes, parfois aussi des petits carcinomes et qu'ainsi à un examen attentif, en dehors des limites de la leucoplasie, le col apparaît rarement normal.

Leucoplasie du canal cervical

Si nous nous rapportons aux observations de ZELLER, de PIERING et de JAYLE et BENDER, nous constatons qu'au niveau de la muqueuse du canal cervical, la leucoplasie siège toujours à côté d'un néoplasme. Cela ne veut pas dire qu'on ne puisse la trouver seule à ce niveau.

Cette affection n'a aucune histoire clinique et tant que le processus leucoplasique n'a pas dégénéré en cancer, l'attention du médecin n'est nullement attirée de ce côté.

Ce n'est donc qu'à l'examen des pièces après hystérectomie, ou au cours d'une nécropsie que l'on peut se rendre compte de la réalité de cette affection et en décrire le caractère.

Dans l'observation de ZELLER, le canal cervical était rempli par de petites masses « rappelant une bouillie de cholestéatome ». La muqueuse était tapissée d'une couche membraneuse, assez épaisse, de couleur blanc-jaunâtre.

Dans l'observation de PIERING, on voyait à la section du col des épaississements blanchâtres qui adhéraient intimement à la muqueuse sous-jacente.

Dans l'observation de JAYLE et BENDER, le col était très allongé, le corps de dimensions normales. La muqueuse cervicale était recouverte d'un enduit épais, blanchâtre, d'aspect lisse, dont la limite supérieure s'arrêtait par un rebord à longues dentelures au niveau de l'orifice interne.

Le plus souvent recouverte par des excudats fibreux ou par des végétations épithéliomateuses, la leucoplasie du canal cervical se présente sous forme de membrane plus ou moins épaisse ; de couleur blanchâtre, elle fait un léger relief sur la muqueuse à laquelle elle est toujours intimement adhérente. Cette membrane peut être bien localisée et ne recouvrir que des petites fossettes, ou au contraire tapisser entièrement le col, parfois aussi tout ou partie de la cavité corporelle.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MICROSCOPIQUE

Si l'on veut décrire avec quelques clartés la structure histologique des leucoplasies utérines, il est indispensable d'envisager séparément :

- 1° la leucoplasie de la portion vaginale du col ;
- 2° la leucoplasie du canal cervical.

C'est ce plan que nous suivrons dans ce chapitre.

Avant de commencer cette étude, nous rappelons en quelques mots la structure histologique normale du col utérin afin d'en mieux faire comprendre les modifications pathologiques que l'on trouve dans les leucoplasies.

La portion vaginale du col de l'utérus est tapissée par un épithélium pavimenteux stratifié auquel on peut décrire :

a) une *couche basale*, formée d'éléments cubiques alignés en assises plus ou moins différenciées, avec membranes cellulaires peu visibles ;

b) une couche épaisse, le *corps muqueux de Malpighi*, qui est formé d'éléments polyédriques, stratifiés, progressivement aplatis vers les couches superficielles.

Les cellules sont réunies par des ponts intercellulaires ;

c) une *couche pavimenteuse superficielle* dont les cellules s'exfolient et possèdent un noyau le plus souvent dégénéré.

Dans les conditions normales, on n'observe jamais de couche cornée.

Le *chorion* sur lequel repose l'épithélium est riche en vaisseaux et en fibres collagènes et élastiques. Il renferme des glandes ; ce sont des glandes fonctionnelles formées d'un certain nombre de culs-de-sac ramifiés débouchant dans un canal commun.

La *portion cervicale du col* est tapissée par un *épithélium cylindrique* qui donne naissance à des invaginations, les glandes utérines. Elles sont très nombreuses et traversent le *chorion* qui est constitué par du tissu conjonctif dans les mailles duquel on trouve de nombreux lymphocytes.

I^o HISTOLOGIE DE LA LEUCOPLASIE DE LA PORTION VAGINALE DU COL

Si on examine à un faible grossissement, après coloration à l'hématine-éosine, une coupe de la muqueuse utérine portant une leucoplasie, on constate immédiatement que cette muqueuse a subi un véritable processus d'épidermisation.

L'épithélium laisse facilement distinguer plusieurs couches, de la superficie à la profondeur :

a) une couche cornée ou *stratum corneum* ;

- b) une couche granuleuse, ou *stratum granulosum* ;
- c) une couche de cellules malpighiennes, ou *stratum filamentosum* ;
- d) une couche basale ou *stratum germinativum*.

Le stratum corneum forme une bande assez régulière, les lames qui le composent sont disposées en bandes parallèles à la surface. L'épaisseur de cette couche cornée varie, suivant les cas, de 30 à 70 μ . Elle présente une striation assez nette et on y peut reconnaître de place en place des cellules dont les limites sont plus ou moins nettes et dont quelques rares ont conservé un noyau fortement aplati et pouvant se colorer en jaune par le carmin.

Superficiellement, cette couche s'exfolie, soit par petites plaques, soit par lambeaux plus importants, c'est ce que l'on pourrait appeler « *stratum disjunctum* » ou zone desquamante, superficielle de la couche cornée.

Stratum granulosum. — Cette couche manque lorsque l'épithélium de la muqueuse utérine est normale. Dans les cas de leucoplasie, cette couche présente au contraire un développement remarquable. Elle est formée de 5 à 6 couches de cellules, en certains cas on peut même trouver 8 ou 9 assises cellulaires superposées.

Les cellules sont de dimensions variables, 25 à 30 μ de large, sur 12 à 13 μ d'épaisseur, selon JAYLE et BENDER.

De forme losangique ou aplatie, elles sont toujours orientées parallèlement à la surface. Leur cytoplasma est complètement masqué par des grains d'éléidine et de

kératohyaline. Ces grains sont de formes irrégulières et très énergiquement colorés. Les noyaux sont rétractés et fixent mal les colorants.

Au-dessus de cette couche granuleuse, il est parfois possible de distinguer une zone beaucoup plus étroite, très mince, réfringente, dans laquelle les éléments cellulaires sont écrasés et imprégnés d'éléidine diffuse. Les noyaux sont encore visibles, mais complètement aplatis. Cette mince couche, véritable *stratum lucidum*, n'apparaît pas sur toutes les préparations, il est même exceptionnel de la distinguer, presque toujours la couche cornée paraît faire suite directement à la couche à éléidine.

Stratum filamentosum. — Il est constitué par des cellules du corps muqueux de Malpighi. Celui-ci est notablement hypertrophié, les bourgeons papillaires sont très développés et pénètrent parfois profondément dans le chorion. Ces papilles conservent leur membrane basale intacte, mais à un stade plus avancé elle s'effondre en même temps que des altérations cellulaires apparaissent. Cette croissance épithéliale aboutit à la formation d'épais blocs épithéliaux et à de grosses anastomoses, desquelles partent de nouvelles ramifications.

Ces ramifications secondaires affectent le plus souvent une formation en guirlande comme HINSELMANN l'a régulièrement observé dans les examens histologiques des leucoplasies.

En quelques endroits, surtout au voisinage des orifices glandulaires, l'épithélium pénètre dans la profondeur en suivant ces travées tissulaires.

Les cellules de cette couche sont de forme polygonale

et mesurent de 20 à 40 μ , elles sont réunies entre elles par des ponts intercellulaires sous forme de petits prolongements filamenteux. Ces cellules s'aplatissent progressivement vers la périphérie. En certains points où n'existe pas de stratum granulosum, elles perdent leurs prolongements et se kératinisent, leur noyau demeure toujours visible. Dans toute cette région, on trouve des leucocytes migrants infiltrant les espaces intercellulaires.

Stratum germinativum. — Il est formé d'éléments cubiques ou ovalaires très rapprochés les uns des autres, sans limites cellulaires bien précises.

Le noyau est ovalaire et fortement coloré, quelquefois il est vésiculeux.

Les modifications de cette couche peuvent être plus accusées ; il est possible quelquefois de constater des cellules plus serrées, plus irrégulières et plus colorables. Elles peuvent prendre un aspect fusiforme et être disposées dans le sens vertical ou oblique par rapport à la couche conjonctive (VON FRANQUÉ).

Le chorion qui soutend l'épithélium est le plus souvent le siège d'une infiltration leucocytaire plus ou moins intense.

Les glandes y sont assez nombreuses ; souvent déformées, elles peuvent s'enkyster et former de petits œufs de Naboth.

Les fibres élastiques peuvent faire défaut en certains points. Les vaisseaux ordinairement nombreux et de constitution normale sont quelquefois plus ou moins altérés. C'est ainsi que dans l'observation de LETULLE et

JAYLE, les veinules présentaient une structure anormale, le squelette élastique faisait à peu près défaut au niveau de la mésoveine et cette particularité s'accroissait davantage encore au niveau de la péri-veine.

Comme on le voit par cette description des lésions histologiques de la leucoplasie, la muqueuse utérine subit un véritable processus d'épidermisation qui fait normalement défaut dans les épithéliums malpighiens.

Ces lésions peuvent présenter un caractère plus pathologique encore. La limite entre l'épithélium et le tissu conjonctif peut n'être pas aussi tranchée que le fait ressortir la description précédente. Souvent, en effet, et nous en reparlerons plus longuement en étudiant les rapports de la leucoplasie avec le cancer, cette limite s'efface, la basale s'effondre par place et des éléments épithéliaux envahissent le tissu conjonctif. C'est ainsi que l'on peut trouver dans le derme d'énormes proliférations de bourgeons interpapillaires et des cellules de la couche basale de l'épithélium. On assiste véritablement alors à une formation carcinomateuse. Ce sont ces cas qu'HINSELMANN appelle *leucoplasies carcinomateuses*. Ces cas sont fréquents et ils ont la plus grande tendance à évoluer vers le cancer. HINSELMANN a également décrit des *leucoplasies papillaires*. Dans ces cas, les couches cornée et granuleuse font défaut. Ils ne sont pas diagnostiquables à l'œil nu et ce n'est qu'au microscope qu'on peut les reconnaître. Ces leucoplasies représentent les plus petites leucoplasies possibles et ont, d'après les mensurations à l'ocularimètre, une grandeur de 60 à 70 μ . Elles sont caractérisées par une multiplication cellulaire

locale, cette multiplication s'effectuant au sein d'une papille.

Les cellules nombreuses, et le plus souvent atypiques, qui en résultent, progressent alors soit vers la surface, soit vers la profondeur, en remplaçant les éléments normaux de ces régions.

Dans ces leucoplasies papillaires, HINSELMANN distingue plusieurs variétés :

- | | | |
|----------------------------------|---|-------------------|
| 1° Leucoplasies unipapillaires | { | partielle apicale |
| | | totale. |
| 2° Leucoplasies pluripapillaires | { | partielle |
| | | totale. |
| 3° Leucoplasies papillo-basales. | | |

Les leucoplasies partielles des papilles siègeraient constamment à la pointe des papilles. Nous verrons qu'HINSELMANN utilise ces données pour expliquer la pathogénie des leucoplasies.

C'est également en partant de ces faits qu'il décrit quatre degrés dans la leucoplasie.

Le premier degré est caractérisé par la prédominance du stratum filamentosum, c'est une leucoplasie unipapillaire sans couche cornée et sans stratum granulosum.

Le deuxième degré est constitué par la leucoplasie pluripapillaire. De nombreuses papilles se sont développées et présentent les caractères que nous leur avons décrit précédemment. On note une tendance légère à la kératinisation.

Le premier degré n'est guère diagnosticable qu'au microscope et passe par conséquent le plus souvent ina-

perçu si l'on ne fait pas d'examen histologique. Quant au deuxième degré, s'il est surtout diagnostiqué au microscope, on peut cependant l'observer en vision binoculaire au moyen du colposcope. C'est ainsi que chez une femme de 40 ans nous avons pu voir, au moyen de cet appareil, trois petits points blancs de quelques millimètres à peine de diamètre, qui siégeaient, l'un sur la commissure droite, les deux autres sur la lèvre postérieure du col. Une biopsie fut pratiquée et montra qu'on avait affaire à une leucoplasie du deuxième degré. On notait, en effet, le développement de nombreuses papilles et une tendance très nette à la kératinisation. Par place, il existait une couche kératinisée, peu épaisse, qui donnait à la muqueuse un aspect cutané. Le reste de la préparation était normal, on ne voyait aucun bourgeonnement suspect et aucune monstruosité cellulaire.

Dans le *troisième degré*, la leucoplasie se constitue aux dépens de la couche basale et des papilles. La couche basale repousse les autres assises cellulaires et forme ainsi une sorte de bosse. Les noyaux y sont irréguliers et les mitoses nombreuses.

Le *quatrième degré* est formé par de très nombreux bourgeons papillaires. La couche basale est rompue et les éléments épithéliaux envahissent largement le derme sous-jacent. C'est la leucoplasie carcinomateuse.

Quoi qu'il en soit de toutes ces distinctions, qui ne sont utiles en somme que pour saisir la marche évolutive de la leucoplasie, nous pouvons résumer notre description histologique de la leucoplasie de la portion vaginale du col, en disant qu'elle est essentiellement caractérisée par les altérations suivantes :

- 1° Néoformation d'une couche cornée (kératose) ;
- 2° Néoformation d'une couche granuleuse à éléidine (éléidinose) ;
- 3° Hypertrophie du corps muqueux de Malpighi avec bourgeons papillaires très développés (hyperacanthose) ;
- 4° Infiltration du derme.

Dans une plaque de leucoplasie typique, ces caractères essentiels sont associés, mais dans certains cas un de ces caractères peut manquer ou bien, au contraire, prendre une importance telle qu'il relègue les autres au second plan.

II^e HISTOLOGIE DE LA LEUCOPLASIE DU CANAL CERVICAL

Lorsque le canal cervical est le siège d'un processus leucoplasique, l'épithélium cubique normal est toujours remplacé par un épithélium pavimenteux avec couche cornée plus ou moins développée.

Dans le cas de PIERING (observation II), on constatait les lésions suivantes : l'épithélium était notablement épaissi et de sa partie moyenne partaient de petits prolongements épithéliomateux qui pénétraient plus ou moins profondément dans le muscle (hyperacanthose).

Il existait une couche cornée très nette (kératose).

L'auteur ne mentionne pas l'existence d'une couche granuleuse.

Les tissus sous-jacents étaient assez profondément

infiltrés et on pouvait même voir à leur niveau l'ébauche de petits globes épidermiques.

Dans le cas de JAYLE et BENDER, l'épithélium cylindrique est également remplacé par un épithélium pavimenteux qui est très hypertrophié et forme une couche épaisse dans laquelle on trouve de très nombreux prolongements interpapillaires. Les assises superficielles sont kératinisées.

A un fort grossissement, on distingue les régions suivantes :

Stratum cornéum. — Cette couche est plus ou moins développée, en certains points elle est plus compacte qu'en d'autres et son épaisseur peut atteindre le quart de celle de la bordure épithéliale.

Dans l'observation I, de ZELLER, cette couche cornée était très développée et de sa surface se détachaient des lambeaux épithéliaux épais de plusieurs couches cellulaires.

Stratum granulosum. — Cette couche, formée de cellules à éléidium, manque fréquemment. Seul ZELLER a pu l'observer. Dans les cas de JAYLE et BENDER, de PIERING, elle n'existait pas.

Stratum filamentosum. — Cette couche de cellules malpighiennes existe toujours. Elle est formée par un certain nombre d'assises cellulaires dont les éléments s'aplatissent de la profondeur à la superficie. Les cellules sont de formes variables, rondes, ovalaires, polyédriques ; leur noyau facilement colorable est très visible.

C'est dans cette couche que l'on trouve des bourgeons épithéliaux toujours nombreux et bien développés. Cette acanthose est constante et constitue de ce fait un des principaux caractères de la leucoplasie de la partie cervicale du col.

Stratum germinativum. — C'est la couche la plus profonde du revêtement épithélial. Elle est constituée par une assise de cellules cylindriques, étroites, parfois conoïdes. Le noyau ovalaire se colore énergiquement.

Le derme est dense, compact, richement infiltré de leucocytes. Il contient en très grand nombre des glandes déformées et dilatées à épithélium cylindrique ou plus ou moins aplati. Un certain nombre d'entre elles sont transformées en petits kystes qui déterminent des boursures à la surface de la muqueuse.

En somme, si nous voulons résumer cette description histologique, nous pouvons dire que la leucoplasie du canal cervical est caractérisée par les faits suivants :

1° Substitution à l'épithélium cylindrique normal d'un épithélium pavimenteux stratifié avec couche cornée plus ou moins développée.

2° Acanthose constante et toujours très marquée.

3° Feutrage du derme.

Ceci montre que dans un certain nombre de cas la leucoplasie de la portion cervicale du col est aussi nettement caractérisée au point de vue histologique que la leucoplasie des autres muqueuses.

ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

I^o ETIOLOGIE

Un bon nombre d'auteurs s'accordent à reconnaître que la leucoplasie du col utérin est due uniquement à la syphilis dont elle ne serait qu'une séquelle, une lésion parasyphilitique.

D'autres, au contraire, sans nier l'existence de leucoplasies syphilitiques, admettent qu'il existe à son origine d'autres causes, inflammations, traumatismes, qui seraient capables à elles seules de provoquer des lésions leucoplasiques.

Dans ce court chapitre, nous verrons ce qu'il convient de retenir de ces opinions et combien il est difficile de préciser l'étiologie exacte de la leucoplasie.

On a tendance à considérer la leucoplasie comme une affection des femmes âgées, les observations de d'HOTMAN DE VILLIERS et THÉRÈSE, de VERDALLE, de JAYLE et BENDER, de LETULLE et JAYLE, semblent en effet prouver que cette affection se voit uniquement chez des malades de 40 à 50 ans. Mais, il faut remarquer que dans ces observations, il s'agissait de leucoplasie ancienne déjà étendue, puisque la plus petite avait les dimensions d'une pièce de cinquante centimes.

Il n'est donc pas avantageux de dire que ces leucoplasies devaient exister depuis longtemps, faute de

moyens d'examen, dont nous disposons actuellement, ces leucoplasies n'ont pu être dépistées à un stade plus précoce.

Elles apparaissent en effet chez des femmes beaucoup plus jeunes. La malade de MÉRIEL n'a que 26 ans. En 1926, HINSELMANN avait observé 14 cas de leucoplasie chez des femmes dont l'âge était respectivement de : 24, 30, 28, 54, 21, 38, 22, 24, 24, 24, 32, 27, 32, 25 ans.

Certes cette affection s'observe le plus souvent chez des femmes ayant dépassé la quarantaine, mais il est important de retenir que cette affection débute beaucoup plus tôt, le plus fréquemment entre 25 et 35 ans.

Parmi les antécédents des malades, on note le plus souvent une métrite chronique. Il en était ainsi dans les observations de VERDALLE, de JAYLE et BENDER, de LETULLE et JAYLE, de SUQUET et MÉRIEL.

Les sécrétions de ces cervicites chroniques comptent parmi les causes d'irritations auxquelles on peut attribuer la leucoplasie. Les abus d'injections avec antiseptiques forts auxquels elles donnent lieu le plus souvent, créent également des causes d'irritations mécaniques et chimiques qui ne sont nullement négligeables.

MONTÉL, dans sa thèse inaugurale, a bien montré les rapports certains qu'il existait entre la cervicite chronique et le cancer. La leucoplasie, comme nous le montrerons dans un chapitre ultérieur, n'est qu'un stade précancéreux, un cancer à son extrême début, et ces rapports demeurent.

Nous admettons donc volontiers que si la métrite chronique, que l'on trouve si souvent chez les femmes atteintes de leucoplasies, n'est pas la cause unique et

primordiale de cette affection, elle n'en constitue cependant pas moins un facteur prédisposant des plus importants.

La syphilis, si souvent invoquée pour l'étiologie des leucokératoses de la muqueuse bucco-linguale, à tel point que ces lésions sont considérées à ce niveau comme éminemment spécifiques, peut-elle également produire des lésions semblables au niveau du col utérin ?

MÉRIEL, SUQUET, TOURRAINE, PUENTE, LANDESMANN et EINOCH sont assez disposés à l'admettre. Il est de fait que l'analyse des faits publiés montre que cette leucokératose se développe parfois chez des syphilitiques :

VERDALLE signale la syphilis dans les antécédents de sa malade ;

L'observation de LETULLE et JAYLE est muette à ce sujet, mais ces auteurs notent trois avortements ;

MÉRIEL trouve un B. W. positif ;

PUENTE rapporte trois cas de leucoplasie du col avec B. W. positif ;

LANDESMANN et EINOCH, un cas ;

SUQUET, un cas.

Il est donc bien établi qu'un certain nombre de leucoplasies sont d'origine spécifique.

Mais à côté de ces cas où la syphilis peut être mise en cause, il en existe d'autres et qui sont plus nombreux, où cette étiologie n'intervient pas :

D'HOTMANN DE VILLIERS et THÉRÈSE ne signalent pas la syphilis dans les antécédents de leur malade ;

STONE publie deux cas de leucoplasie avec B. W. plusieurs fois négatif ;

HASELHORST ne signale que deux fois la syphilis sur six observations ;

HINSELMANN, quatre fois sur 42 cas de leucoplasie.

Dans leur mémoire sur la *Leucoplasie de la vulve, du vagin et de l'utérus*, JAYLE et BENDER n'ont pas établi les rapports de la syphilis et de la leucoplasie, mais ils ont tendance à admettre que cette cause n'intervient pas, « la syphilis n'est signalée dans aucune observation que nous avons pu recueillir », disent-ils ; « seul VERDALLE signale une syphilis probable dans les antécédents de sa malade ».

Peut-on fixer la fréquence de cette étiologie spécifique ?

MÉRIEL ne donne pas de chiffre, mais montre « la constance de la syphilis dans l'étiologie de ces leucokératoses » ; TOURRAINE évalue à 66 % le nombre des cas d'origine spécifique et PUENTE va jusqu'à 90 % des cas. Par contre, HINSELMANN donne un chiffre beaucoup plus faible : 9 à 10 % des cas seulement seraient syphilitiques.

Un certain nombre d'observations sont muettes à cet égard, la syphilis n'existait pas ou a passé méconnue.

Laissant intentionnellement de côté les observations pour lesquelles il est difficile de conclure si la malade était ou non spécifique, nous avons pu étudier un certain nombre de cas pour lesquels la syphilis a été recherchée, soit par l'anamnèse, soit par les moyens de laboratoire. Ces cas sont au nombre de 64 et se répartissent de la façon suivante :

D'HOTMANN DE VILLIERS : 1 cas, pas de syphilis.

VERDALLE : 1 cas, syphilis.

LETULLE et JAYLE : 1 cas, syphilis.

STONE : 2 cas, pas de syphilis.

MÉRIEL : 1 cas, syphilis.

LANDESMANN et EINOCH : 1 cas, syphilis.

SUQUET : 1 cas, syphilis.

PUENTE : 3 cas, syphilis dans les trois cas.

HASELHORST : 6 cas, syphilis dans deux cas.

HINSELMANN : 42 cas, syphilis dans quatre cas.

KRETSCHMER : 3 cas, pas de syphilis.

TOURRAINE : 2 cas, syphilis dans les deux cas.

Sur ces 64 cas, la syphilis a pu être ainsi mise en évidence 16 fois, soit un pourcentage de 25 %.

Un certain nombre de cas de leucoplasie sont donc sûrement d'origine syphilitique, mais pour le reste cette étiologie ne saurait entrer en ligne de compte. Nous distinguerons donc, au point de vue étiologique, deux sortes de leucoplasie :

Leucoplasie syphilitique ;

Leucoplasie idiopathique.

Les leucoplasies idiopathiques, qui sont de beaucoup les plus fréquentes, sont dues pour certaines à des irritations chroniques entretenues par des lésions de métrites qui ne guérissent pas et persistent, à des abus d'injections avec caustiques plus ou moins forts, pour d'autres enfin leur étiologie nous échappe entièrement.

En somme, si nous connaissons quelques facteurs étiologiques de la leucoplasie utérine, beaucoup d'entre eux restent encore à déterminer, il en est de cela comme de l'étiologie de la leucoplasie vaginale où demeurent de nombreux points obscurs.

II° PATHOGENIE

En comparant ce qui se passe au niveau du vagin où la leucoplasie résulte de l'épidermisation d'un épithélium pavimenteux stratifié, JAYLE et BENDER disent que l'on « peut admettre aisément et *à priori* l'existence d'une leucoplasie de la portion vaginale du col ». Cette partie du col est, en effet, tapissée par un épithélium pavimenteux stratifié absolument identique à l'épithélium vaginal. Le col est, d'autre part, exposé aux mêmes traumatismes et aux mêmes causes d'inflammations que le vagin ; il n'est donc pas surprenant que, sous ces diverses influences, la muqueuse du col subisse un processus d'épidermisation pouvant conduire à la leucoplasie.

Mais la question devient beaucoup plus complexe lorsqu'il s'agit d'expliquer la leucoplasie du canal cervical. Celui-ci est, en effet, revêtu d'un épithélium cylindrique dont l'hyperplasie simple ne peut en aucune manière conduire à la leucoplasie, celle-ci étant définie, dans le sens le plus large du mot, par une épidermisation d'un épithélium pavimenteux stratifié sans couche cornée.

Nous verrons comment la leucoplasie peut malgré cela se constituer au niveau de la muqueuse du canal cervical. Pour la clarté de l'exposition, nous étudierons séparément :

1° la pathogénie de la leucoplasie de la portion vaginale du col ;

2° la pathogénie de la leucoplasie de la portion cervicale du col.

1° Pathogénie de la leucoplasie de la portion vaginale du col

JAYLE et BENDER estiment qu'elle est facile à saisir dans leur observation. A côté de la leucoplasie, il existait en effet un polype implanté sur la lèvre antérieure du col, il faisait issue hors de la vulve et était complètement enflammé et ulcéré. Il n'est donc pas étonnant que sous l'influence de l'inflammation et du traumatisme continuels auxquels elle était exposée, la muqueuse se soit épidermée.

Ces deux facteurs, traumatisme et inflammation, sur lesquels nous avons insisté dans l'étiologie, montrent en effet comment, par leur action constamment répétée, la muqueuse puisse réagir et s'épidermiser.

HINSELMANN admet également que ces influences nocives exogènes sont capables à elles seules d'expliquer la formation de la leucoplasie. Agissant à la surface de l'épithélium, elles atteignent d'abord le sommet d'une ou de plusieurs papilles qui sont capables de réactions intenses. Il se fait alors une multiplication locale, particulièrement active, des noyaux de la couche apicale des papilles.

C'est ce qu'HINSELMANN a maintes fois observé en étudiant au microscope des leucoplasies jeunes, même dans ces cas les papilles étaient toujours bien développées et très nombreuses. Ce fait explique également

l'acanthose constante que l'on trouve dans les coupes de leucoplasie quel que soit leur degré d'ancienneté.

Par suite de la « vis a tergo » de la multiplication cellulaire ultérieure, le premier complexe cellulaire formé gagne la surface de l'épithélium en repoussant et en éloignant finalement les assises qui se trouvent normalement sur le trajet de cette poussée cellulaire.

La leucoplasie résulterait ainsi d'une substitution et non d'une transformation de l'épithélium normal.

Pour HINSELMANN, la leucoplasie se développerait toujours dans une même région du col utérin, c'est ce qu'il appelle la « zone de transformation ». Il distingue trois types d'épithélium de la partie vaginale du col :

1° *La muqueuse ordinaire.* — Dans ce type, la muqueuse complètement intacte est constituée par un épithélium pavimenteux stratifié qui entoure l'orifice externe du col utérin. C'est l'état normal, mais qui ne se rencontre guère que chez les femmes vierges.

2° *L'ectopie.* — C'est le type dans lequel l'épithélium cylindrique de la partie cervicale du col déborde sur l'épithélium stratifié de la partie vaginale. On reconnaît cette zone par l'aspect plus rouge de l'épithélium cylindrique. Cette ectopie peut être acquise ou congénitale.

3° *La zone de transformation.* — C'est l'aspect inverse de l'ectopie : l'épithélium pavimenteux stratifié tend à remplacer l'épithélium cylindrique du canal cervical. La teinte de cette région est plus jaune que celle

observée dans l'ectopie. Cette zone renferme fréquemment des petites glandes, des œufs de Naboth. C'est dans cette région que se développerait toujours la leucoplasie, par le mécanisme que nous avons indiqué.

La syphilis, lorsqu'elle est admise dans l'étiologie de la leucoplasie, agirait comme cause locale : elle créerait des points faibles sur lesquels toutes les irritations mécaniques ou morbides exerceraient leur action. Les tréponèmes que l'on peut voir quelquefois au niveau de coupes de leucoplasie agiraient de même, créant localement des lésions irritatives, ils forceraient sa muqueuse à se défendre, et pour ce faire, celle-ci s'épaissirait fortement et se recouvrirait d'une couche cornée plus ou moins compacte.

Quelle que soit la cause de la leucoplasie, le mécanisme de sa formation est identique, irritation de la muqueuse, bourgeonnement papillaire intense, augmentation d'épaisseur du corps muqueux de Malpighi, apparition d'une couche cornée par aplatissement et tassement des cellules du stratum filamentosum.

2^e Pathogénie de la leucoplasie de la portion cervicale du col

On sait que normalement l'épithélium pavimenteux stratifié de la partie vaginale du col s'arrête au niveau de l'hymen interne, c'est-à-dire à l'entrée du canal cervical ; il est alors remplacé par un épithélium cylindrique simple dont l'hyperplasie ne peut conduire à la leucoplasie. On serait même tenté de croire à l'impossibilité de cette affection si des observations bien étudiées n'en établissaient l'existence d'une manière indiscutable.

Pour que cette affection puisse se produire, il est donc nécessaire que par un mécanisme quelconque un épithélium pavimenteux se soit substitué dans le canal cervical à l'épithélium cylindrique normal.

Deux ordres de faits permettent d'établir l'existence d'un épithélium pavimenteux dans le canal cervical, d'une part la constatation d'un tel épithélium à la surface de fragments ramenés par curettage, d'autre part l'existence aujourd'hui démontrée d'épithélioma pavimenteux primitifs du corps de l'utérus.

KLOB, HEITZMANN avaient déjà insisté sur les diverses métastases que peut présenter l'épithélium utérin dans les cas de métrites chroniques et montré que quelquefois il était possible de trouver des cellules dont la forme se rapproche de celle des cellules pavimenteuses.

ZELLER, en examinant des fragments ramenés par curettage, aurait constaté 63 fois l'existence d'épithélium pavimenteux à la surface de l'utérus.

RIES, en Amérique, aurait constaté les mêmes faits, mais beaucoup moins fréquemment (1 cas sur 200, examen histologique). Pour CULLEN, cette proportion serait plus considérable (20 %).

Quant aux épithélioma du type pavimenteux lobulé développés par métaplasie sur une muqueuse à épithélium normalement cylindrique, on en trouve un certain nombre de cas relatés par PIERING (1887), FLEISCHLEN, GEBHARD, GELHORN, MÉNÉTRIER, LECÈNE (1920), D'ALLAINES et PAVIE (1926), BONNET (1927).

Il est donc bien établi que dans un certain nombre de cas, un épithélium pavimenteux puisse se substituer à tout ou partie de l'épithélium cylindrique qui tapisse

normalement le canal cervical et le corps de l'utérus.

S'agit-il, dans ce cas, d'une métaplasie des cellules cylindriques ou plutôt d'une extension de l'épithélium pavimenteux du museau de tanche ?

JAYL et BENDER ne tranchent pas la question, mais ils ont tendance à accepter la deuxième hypothèse.

Bien souvent, en effet, surtout chez les femmes âgées à accouchements nombreux, à métrite ancienne, l'épithélium stratifié remonte plus ou moins haut le long du canal cervical.

HINSELMANN a montré aussi que l'ectopie, dont nous avons précédemment défini les caractères, est assez fréquente, l'épithélium pavimenteux empiète sur l'épithélium cylindrique qu'il peut même recouvrir sur une large surface.

On a invoqué divers facteurs étiologiques pour expliquer cette modification de la muqueuse cervicale. Il est très vraisemblable, comme l'avait déjà dit PIERING, qu'elle est due en partie aux lésions inflammatoires, en partie aux divers modes de traitements utilisés dans les métrites chroniques, injections caustiques, badigeonnages, cautérisations.

Le fait étant bien établi qu'un épithélium pavimenteux peut se substituer à un épithélium cylindrique, il est facile de concevoir la genèse de la leucoplasie de la muqueuse endo-utérine. Sous l'influence d'irritations chroniques, l'épithélium s'épaissit, ses assises superficielles se kératinisent et l'on peut même voir apparaître une zone granuleuse à éléidine. La leucoplasie est dès lors constituée.

RAPPORTS DE LA LEUCOPLASIE AVEC LE CANCER

Quelques-unes des observations que nous rapportons dans notre travail nous montrent que la leucoplasie, si elle n'est pas traitée à temps et par des moyens suffisants, finit par évoluer vers l'épithélioma qui emporte alors rapidement la malade.

En est-il toujours ainsi ? Cette évolution vers la malignité est-elle fatale ? Peut-on considérer, en d'autres termes, la leucoplasie comme un stade précancéreux ? Peut-on fixer le pourcentage de cette transformation cancéreuse ? Ce sont ces différents points que nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre.

Comme la leucoplasie vulvaire, la leucoplasie utérine peut conduire au cancer. L'observation I de VERDALLE est très caractéristique à ce sujet.

Une femme d'une cinquantaine d'années est atteinte de leucoplasie du col ; sur la lèvre antérieure, il existe deux plaques qui ne changent ni de dimensions, ni de place pendant six à sept ans. Ces années se passent sans accidents, la malade mène une vie très active, engraisse notablement et se croit guérie. Puis, brusquement, des hémorragies apparaissent, la malade maigrit considérablement, ses forces la quittent petit à petit. A l'examen, le col ne forme plus qu'un énorme champignon bourgeon-

nant, toute plaque de leucoplasie a disparu. L'examen microscopique confirme qu'il s'agit d'un épithélioma. La malade se confie à un chirurgien, mais les lésions sont si étendues qu'elles sont inopérables. La malade meurt quelque temps après.

Il en est de même de l'observation II de VERDALLE qui lui fut communiquée par LABADIE-LAGRAVE. Il s'agissait d'une femme de 50 ans, qui présentait deux plaques de leucoplasie sur la lèvre postérieure du col. Au bout de huit ans, un cancer envahissait le corps de l'utérus et emportait rapidement la malade.

HINSELMANN rappelle que sur six cas par lui bien étudiés, deux furent opérés, les quatre autres évoluèrent en carcinome.

HASELHORST note deux fois l'évolution maligne sur six cas personnels.

Dans l'observation de SUQUET, on a affaire à un cancer où l'examen histologique révéla l'existence d'une leucokératose avec tendance nette à évoluer vers le cancer.

Dans une observation rapportée par LANDESMANN et EINOCH, le tableau histologique montrait non seulement une leucoplasie typique, mais un état précancéreux que les auteurs considèrent comme un épithélioma.

Le cancer, lorsqu'il vient compliquer la leucoplasie, se développe toujours insidieusement. Il débute le plus souvent au niveau de ces fissurations, de ces crevasses que l'on constate sur les plaques leucoplasiques anciennes.

Il peut débiter aussi sous forme d'une induration circonscrite à peine perceptible au toucher et se confondant

insensiblement avec la portion avoisinante. Puis, peu à peu, la tumeur augmente de volume, elle s'ulcère et saigne, et prend alors franchement les caractères d'un épithélioma malin.

LELOIR, étudiant dans un mémoire important « L'Anatomie pathologique et la nature de la leucoplasie buccale », avait pu suivre pas à pas le processus de cancérisation et l'avait divisé en quatre étapes :

- 1° Leucoplasie avec hyperkératinisation ;
- 2° Desquamation, exculcération ou fissure ;
- 3° Lésions irritatives avec dékératinisation ;
- 4° Epithéliomatisation des régions dékératinisées à point de départ malpighien.

Il est certain que ce processus au niveau du col est plus difficile à suivre qu'au niveau de la bouche, les femmes ne se prêtant pas toujours à des examens gynécologiques répétés, mais on peut dire que, sans distinguer avec LÉLOIR des étapes aussi tranchées dans la cancérisation, ce processus au niveau de l'utérus a de grandes analogies avec ce qui se passe dans la cavité buccale. Le plus souvent, en effet, le néoplasme débute au niveau de fissures, de crevasses qui ne se ferment pas, persistent et s'indurent, ou de petites ulcérations qui se mettent à saigner facilement et à bourgeonner.

Il s'agit toujours d'un épithélioma malpighien typique avec globes épidermiques à marche rapide et largement envahissante.

S'il est possible de saisir quelquefois le processus macroscopique de cancérisation des plaques leucoplasiques, il est plus aisé de voir la naissance microscopique

de cette transformation au moyen de la biopsie. L'examen microscopique montre très souvent, en effet, la disposition anormale des éléments constitutifs de l'épithélium d'une muqueuse utérine portant une leucoplasie.

Dans l'observation de SUQUET, on note en un point une disposition un peu anarchique des cellules sans effondrement de la couche génératrice. En une autre coupe du même bloc, les lésions d'épithéliomatose basocellulaire sont plus nettes, la basale est tourmentée, dissociée, rompue avec prolifération intra-choriale.

Dans le cas de LANDESMANN et EINOCH, la biopsie montra à côté des lésions de la leucoplasie une disposition tout à fait anormale de l'épithélium, disposition si spéciale qu'elle fit considérer par les auteurs la leucoplasie comme un état précancéreux.

PUENTE note qu'il existait une forte prolifération des bourgeons papillaires, tous avaient conservé leur membrane basale intacte, et si les cellules ne présentaient pas d'altérations très marquées, elles avaient cependant, dit l'auteur, « une grande tendance à se placer comme dans les épithélioma basocellulaires ».

Il est possible quelquefois de voir la couche cellulaire basale s'infiltrer plus profondément dans le tissu conjonctif. C'est ainsi que dans l'observation XIV d'HINSELMANN, l'épithélium atypique, riche en cellules et en noyaux fortement colorables, avait pénétré dans le tissu conjonctif et y avait formé des amas épithéliaux étendus. La démarcation entre le tissu conjonctif et l'épithélium était nette, en quelques endroits cependant cette limite était peu précise et la couche basale rompue.

Il en était de même dans une observation recueillie

dans le service de notre Maître, M. le Professeur HAMANT. Il s'agissait d'une femme de 46 ans qui vint à l'hôpital en mars 1932 pour hémorragies utérines. On posa, après examen, le diagnostic de fibrome et l'intervention fut décidée. Après laparatomie médiane sous-ombilicale, on trouva un utérus gros et fibromateux, le Douglas était comblé par de nombreuses adhérences, l'ovaire gauche était un peu kystique. Comme, d'autre part, on avait remarqué à l'examen quelques points suspects sur le col, on pratiqua l'hystérectomie totale. Le col fut alors débité en tranches de quelques μ d'épaisseur et examiné au microscope. A côté d'une leucoplasie typique caractérisée par sa couche cornée, son acanthose et son éléidinose, on distinguait très nettement des lésions d'épithélioma baso-cellulaire. Par place, la basale était effondrée et le chorion fortement envahi par des amas épithéliaux où l'on pouvait distinguer de nombreuses mitoses ; il existait, en outre, un stroma lymphocytaire bien marqué.

La biopsie permet donc de se rendre compte de la marche de l'affection :

Tout d'abord, leucoplasie avec son acanthose, allongement des colonnes interpapillaires, soit vers l'extérieur (développement exophytique), soit vers l'intérieur (développement endophytique), puis finalement ces blocs épithéliaux continuant à progresser, la basale cède, elle s'effondre et les cellules carcinomateuses, anarchiques font irruption dans le chorion, la néoplasie est dès lors constituée.

Par ces quelques exemples, on voit qu'il existe une relation certaine entre la leucoplasie et le cancer. Deux sortes d'arguments militent en cette façon de voir :

Arguments cliniques. — Leucoplasie ayant préexisté au cancer. C'est le cas des observations de VERDALLE, pour ne citer que celles-là.

Arguments anatomo-pathologiques. — Il est possible de découvrir, d'une part, des lésions cancéreuses à leur début (observation de SUQUET, LANDESMANN, HINSELMANN...) et, d'autre part, des points de transition entre le cancer et la leucoplasie, de trouver en plein épithélium d'aspect sain des anomalies cellulaires, un effondrement des limites de l'épithélium, des mitoses, bref toutes modifications anarchiques qui sont l'apanage des néoplasmes. Cette réunion dans une même coupe de la leucoplasie et des lésions cancéreuses, au début, ne laisse aucun doute sur la relation entre la tumeur maligne et la leucoplasie.

Nous avons vu qu'HINSELMANN distinguait quatre degrés dans la leucoplasie.

Pour lui, le quatrième degré est caractérisé par le grand développement des végétations papillaires qui vont coloniser jusque dans le chorion, il s'agit en somme d'un cancer au début. HINSELMANN appelle d'ailleurs cette leucoplasie « leucoplasie carcinomateuse ».

Pour ce qui est des autres degrés de la leucoplasie, on ne peut les considérer comme des cancers ; n'ayant pas encore envahi le tissu conjonctif, elles peuvent persister des années encore sans le faire. Mais elles n'en constituent pas moins un état précurseur de l'épithélioma.

Tous les auteurs sont d'accord pour considérer la leucoplasie comme un stade précoce du cancer.

HINSELMANN est même persuadé que l'aspect leucoplasique est seul précurseur du carcinome ; sur 132 cas examinés, il n'a eu que 4 % d'erreurs.

MEYER tient pour très suspectes toutes les transformations épithéliales qui, au niveau du col, se présentent comme des leucoplasies ; elles ont, dit-il, une « tendance obligatoire à se transformer en carcinome, à l'exception peut-être des plaques syphilitiques, à condition que celles-ci soient régulièrement et très efficacement traitées ».

FRANQUÉ a montré que l'épithélium superficiel de la muqueuse du col pouvait être modifié avant l'invasion carcinomateuse, cette modification se présentant à l'examen sous forme d'une petite tache blanchâtre plus ou moins étendue. Cette petite tache n'est autre qu'une leucoplasie, première manifestation d'un carcinome.

RIES, MARTZLOFF, STONE, SCHILLER et bien d'autres partagent cette manière de voir.

La plupart des auteurs s'accordent donc à reconnaître que la leucoplasie constitue un stade précoce du cancer.

Peut-on la tenir pour un état précancéreux ?

Certainement oui. Même si l'on accepte pour définir cet état les idées de VON FRANQUÉ, on peut répondre par l'affirmative. Cet auteur entend par état précancéreux non pas une érosion, un ectropion, une hypoplasie glandulaire, affections sur le terrain desquelles le cancer peut se développer à l'occasion, mais qui donnent de l'état précancéreux une idée un peu vague, par trop indéfinie aussi pour qu'elle puisse être utilisée scientifiquement. Pour lui, un état précancéreux se caractérise par un

processus de modification tissulaire qui n'est démontré que par le microscope et qui, en vertu des expériences faites, évolue avec la plus grande probabilité vers la transformation maligne, quand même cette malignité ne saurait être décelée qu'au moment de l'examen histologique.

Il en va ainsi de la leucoplasie.

Bien souvent, en effet, la petite tache que l'on observe macroscopiquement semble d'allure bénigne, vient-on à l'examiner au microscope, on est frappé de voir l'aspect anarchique de certains points de la préparation, l'effondrement des limites cellulaires, bref, on reconnaît que cette petite leucoplasie n'est autre qu'un carcinome débutant.

Il est donc bien certain qu'un très grand nombre des cas de leucoplasie évoluent avec facilité vers la malignité.

Cette évolution est assez longue, 10, 20 et 30 ans, selon HINSELMANN, pour les petites taches de leucoplasie; 5 à 8 ans pour les plaques plus étendues.

Les plaques de leucoplasie d'origine syphilitique se cancérisent également avec la même facilité. Seul un traitement spécifique énergique et institué dès le début de l'affection peut éviter à la malade cette redoutable échéance.

Nous avons vu dans l'étiologie qu'un grand nombre d'auteurs considéraient la leucoplasie comme presque toujours d'origine syphilitique. Nous avons également montré ce qu'il convenait d'en penser, et qu'à côté des leucoplasies syphilitiques, il fallait distinguer aussi des

leucoplasies idiopathiques qui surviennent sans cause apparente et qui sont des plus fréquentes.

En ce qui concerne ces leucoplasies syphilitiques, certains auteurs ont voulu établir un trinome de relation nécessaire : syphilis-leucoplasie-cancer, qui expliquerait la pathogénie de cette dernière affection.

Ainsi, selon TOURRAINE, la leucoplasie « ferait le lien entre la syphilis qui en est la cause la plus habituelle et l'épithélioma pavimenteux qui en est l'aboutissant fréquent ».

Comment, dans ces cas, agirait la syphilis ?

Les auteurs répondent, soit par cause générale, soit par cause locale, soit par ces deux modes d'action combinés.

Cause générale : pour OLTRAMAN, la syphilis agirait sur l'évolution du cancer comme cause de « débilitation » et de « sénilisation » de l'organisme.

JAYLE prétend que le terrain sur lequel se développe le cancer est toujours préparé par une maladie antérieure, la syphilis le plus souvent, « il ne frapperait que d'une façon exceptionnelle la femme en bonne santé ».

Cause locale : OZENNE, HORAND constatent que le cancer se développe sur les points où la syphilis a porté son atteinte, elle crée ainsi des points faibles, les « loci minoris resistanciae » sur lesquels toutes les irritations exogènes vont exercer leur action.

Pour LETULLE, la leucoplasie serait comparable à des « cicatrices toujours vicieuses » créées par les trépônèmes, cicatrices qui bouleversent l'architecture normale des tissus et les préparent ainsi à la néoplasie.

Il est certain que dans quelques cas, le cancer a été

précédé par une leucoplasie syphilitique et qu'au niveau de l'utérus les faits sont en cela identiques à ce qui se passe au niveau de la cavité buccale où la syphilis passe au cancer par l'intermédiaire de la leucoplasie.

Ces faits sont incontestables et nous pouvons admettre comme probable qu'un tel processus joue un rôle essentiel dans la pathogénie de la cancérisation d'un certain nombre de cas de leucoplasies syphilitiques.

Mais, à côté de ces leucoplasies syphilitiques, il existe d'autres, les leucoplasies idiopathiques, dont les cas sont encore plus nombreux. L'étiologie précédente n'intervient pas.

HINSELMANN a constaté que les leucoplasies peuvent débiter soit dans la région basale de la couche papillaire, soit, au contraire, dans la région apicale de ces papilles. Ces dernières seraient seules d'origine syphilitique. Pour les autres leucoplasies, nous devons avouer que nous connaissons très mal le pourquoi de leur dégénérescence néoplasique fréquente.

On peut admettre que, placées très près de la muqueuse, elles sont soumises, de ce fait, à toutes les influences nocives exogènes qui finissent au bout d'un temps plus ou moins long à bouleverser l'harmonie architectonique des tissus et de préparer en somme ces irrupsions de l'épithélium dans le derme qui vont caractériser le cancer.

Fréquence de la transformation cancéreuse de la leucoplasie

Cette évolution cancéreuse de la leucoplasie est plus fréquente que ne le montrent les observations.

Quelques-unes sont muettes sur la destinée de ces femmes. Echappant à tout examen ultérieur pour des raisons diverses et par conséquent à tout soin, il est possible qu'elles finissent cancéreuses.

Remarquons aussi que parmi ces observations, quelques-unes relatent une intervention chirurgicale : la plaque de leucoplasie a été diagnostiquée, connaissant les dangers ultérieurs que présente cette affection, le chirurgien n'hésite pas à amputer tout ou partie du col. On ne peut donc savoir dans ces cas si la leucoplasie aurait donné ou non un cancer.

Nombre de cas de leucoplasie simple doivent également passer inaperçus. Evoluant sans symptômes fonctionnels, ils n'attirent pas l'attention de la malade ni celle du médecin, il n'est donc pas aventureux de dire qu'un certain nombre d'épithélioma du col ont pu être précédés dans leur apparition par une leucoplasie qui est restée inconnue.

Ces remarques nous montrent combien il est difficile d'évaluer avec justesse le pourcentage de fréquence de la transformation cancéreuse de la leucoplasie.

Au niveau de la muqueuse buccale, ce pourcentage varie suivant les auteurs dans les proportions de 75 % (TRÉLAT), 33 % (DEBOVE), 20 % (LELOIR), 15 % (DARIER).

Pour HINSELMANN, la fréquence de cette transfor-

mation cancéreuse au niveau du col serait excessivement élevée, 90 à 95 % des cas. C'est beaucoup. On dirait même exagéré. Pourtant, la pratique d'HINSELMANN porte sur des milliers d'examens, ses cas de leucoplasie sont nombreux, plus de 130 à la fin de 1929, tous suivis d'examens histologiques qui permettent de se rendre compte de la naissance cellulaire du cancer. Son autorité en la matière est donc sérieusement étayée, et il convient de prendre ses chiffres en considération.

TOURRAINE évalue à 41 % les fréquences de cette transformation cancéreuse.

Nous avons pu étudier, à ce sujet, 26 observations utilisables, 13 cas se sont terminés par un épithélioma, soit 50 %.

Mais, sur ces 26 observations, 6 relatent une intervention chirurgicale sur la leucoplasie, avec suites normales, on ne peut donc pas dire si ces cas se seraient terminés ou non par un cancer. Si on les élimine, nous trouvons 13 évolutions cancéreuses sur 20 cas, soit un pourcentage de 65 %.

Quoi qu'il en soit de la valeur de ces chiffres, un fait demeure acquis : c'est que très souvent la leucoplasie aboutit au cancer. Sur ce point, tous les auteurs sont d'accord.

Quant à la *leucoplasie de la muqueuse cervicale*, elle peut conduire à l'épithélioma comme les autres leucoplasies génitales. On ne peut établir la fréquence de cette transformation maligne, car la leucoplasie ainsi située passe le plus souvent inaperçue ; le diagnostic n'en est guère possible qu'après un curettage ou une hystérectomie.

SYMPTOMATOLOGIE ET DIAGNOSTIC

« Cette lésion n'éveille nullement l'attention de la malade et passe inaperçue s'il n'y a pas eu d'examen gynécologique avant l'évolution du cancer ». Ainsi s'exprime MÉRIEL parlant de la leucoplasie du col utérin.

Il est vrai, en effet, que cette affection n'a pas d'histoire clinique, ou n'a pas d'autre histoire que celle de la métrite cervicale chronique qui l'accompagne le plus souvent.

Que trouve-t-on, en effet, chez les femmes qui sont atteintes de leucoplasie ?

Peu de chose : un peu de leucorrhée parfois teintée de sang, de vagues douleurs dans les reins, dans les flancs, quelques sensations de pesanteur dans le bas-ventre, c'est tout.

Les douleurs véritables ne surviennent qu'à la période de transformation cancéreuse. A ce moment-là, vient-on à examiner la femme, on reconnaît un cancer du col à un stade plus ou moins avancé et la plaque de leucoplasie passe inaperçue.

Il est pourtant facile de reconnaître des plaques de leucoplasie, tout au moins les grandes plaques, de la dimension d'une pièce de cinquante centimes et plus, pour lesquelles point n'est besoin d'instruments spéciaux pour en faire le diagnostic.

Il s'agit toujours d'une tache blanchâtre virant tantôt sur le jaune et le gris, tantôt sur le blanc d'argent et le nacre. Elle a, le plus souvent, les apparences d'une tache de bougie. Sa forme est variée, parfois ronde ou ovalaire, elle peut avoir aussi des contours irréguliers formant des angles aigus.

Elle peut être unique, constituant parfois un large placard recouvrant toute une lèvre, parfois même toute la partie vaginale du col. Mais il peut aussi exister plusieurs plaques de dimensions et de formes variables. Plus ou moins espacées les unes des autres, ces plaques peuvent n'avoir aucun rapport entre elles ou, au contraire, être reliées par des sortes de petits ponts de leucokération toujours moins accentués que la plaque elle-même.

La plaque est toujours adhérente ; si on cherche à la détacher, il faut frotter assez énergiquement et on détermine une petite hémorragie. La base d'implantation apparaît alors de couleur rougeâtre, elle présente de nombreuses petites ulcérations ; par places, il reste des petits points blancs, vestiges de la membrane leucoplasique.

Les plaques d'origine syphilitique s'enlèveraient plus facilement et le fond serait normal. De plus, selon HINSELMANN, elles feraient un relief plus accentué, ce sont elles qui donneraient une sensation de rugosité au doigt, par leur couche cornée plus développée ; les plaques syphilitiques seraient plus nombreuses et changeraient plus rapidement de forme, d'un examen à l'autre.

HINSELMANN appelle ces leucoplasies d'origine syphilitique « leucoplasies réversibles », par opposition aux

leucoplasies idiopathiques, qui sont pratiquement immuables.

HINSELMANN et DELBANCO ont montré qu'au niveau de la muqueuse buccale on pouvait reconnaître si la leucoplasie était d'origine spécifique ou non.

En est-il de même au niveau du col utérin ? Nous ne le croyons pas, macroscopiquement il n'y a pas assez de différences nettes entre les deux variétés de leucoplasie pour que l'on puisse affirmer au simple aspect qu'il s'agisse de syphilis ou non. Une réaction de Wassermann positive, des antécédents héréditaires ou acquis d'origine spécifique, des spirochètes trouvés dans les coupes de la plaque examinée au microscope permettent seuls de dire si on a affaire à la syphilis.

Pour les petites plaques de leucoplasie de la grandeur de quelques millimètres de diamètre, il est impossible de les voir à l'œil nu, et pour qui ne dispose pas d'un appareil d'optique comme le colposcope, il est impossible d'en faire le diagnostic.

Le principe de cet instrument, que le professeur HINSELMANN a fait construire par les Etablissements E. Leitz, à Wetzlar, est d'éclairer vivement le col et d'en grossir fortement l'image. L'éclairage est réalisé par une petite lampe à réflecteur ; l'optique est constitué par une jumelle à prisme munie de plusieurs oculaires. Cet appareil qui donne une vision stéréoscopique de la muqueuse est monté sur un support métallique pesant qui permet les mouvements dans les différentes directions.

Pour s'en servir, on ouvre le vagin au moyen des valves. On concentre la lumière sur le point à examiner

que l'on observe alors en vision binoculaire avec des grossissements de 5, 10 ou 15 fois.

Il existe un modèle plus perfectionné qui permet de voir la muqueuse avec un grossissement de 20, 30 et 40 fois.

Depuis 1926, HINSELMANN examine systématiquement les femmes au colposcope, jusqu'à cette date il n'avait jamais vu de leucoplasies ; de 1926 à 1928, grâce à son appareil, il en a trouvé 56 cas et, en 1930, il pouvait en réunir plus de 130. Cet appareil lui a ainsi permis de faire des diagnostics précoces et de dépister des leucoplasies même très petites, de l'ordre par exemple de $0^m/m12$.

RICHARD A. LIFVENDAHL, en Amérique, a fait construire un colposcope modifié, plus simple et moins coûteux que celui d'HINSELMANN. Cet appareil construit par la Cameron Surgical Company utilise la vision monoculaire, l'auteur prétendant que beaucoup de pathologistes préfèrent cette vision à la vision stéréoscopique.

Le support, plus petit que celui du colposcope d'HINSELMANN, est léger et beaucoup moins encombrant. Le système optique constitué par une simple lunette peut facilement être enlevé de l'appareil, la lumière fournie par un courant ordinaire de 110 volts et abaissée par un rhéostat, continue alors à éclairer intensément le col, de sorte qu'à sa faveur on peut se livrer à des actes thérapeutiques sur le col ou sur les parois vaginales.

LIFVENDAHL se sert, en outre, d'un spéculum dont les faces intérieures sont noircies de façon à diminuer la quantité de lumière réfléchie.

Le champ de cet appareil serait plus petit que celui d'HINSELMANN, les trois quarts, environ.

Quels que soient les avantages respectifs de ces instruments, leur but est commun : éclairer vivement le col pour en observer une image très agrandie et de ce fait découvrir plus facilement les anomalies tissulaires qu'on y peut trouver.

Il convient plus particulièrement d'examiner attentivement la *zone de transformation*, zone de transition entre l'épithélium pavimenteux stratifié de sa portion vaginale du col et l'épithélium cylindrique de sa portion cervicale. C'est dans cette zone, nous l'avons vu, que, selon HINSELMANN, se développeraient leucoplasie et cancer.

Elle est ordinairement plus pâle que le reste de la muqueuse et porte souvent à sa surface des petites taches blanchâtres légèrement surélevées et couvertes de fines lamelles kératinisées.

Le champ du colposcope étant relativement petit, SCHILLER, de Vienne, utilise conjointement à l'examen colposcopique le badigeonnage du col au lugol, ce qui a pour effet de mieux localiser les points anormaux sur lesquels il suffit alors de porter son attention et d'en faire un examen colposcopique.

Ce procédé de dépistage consiste en un badigeonnage iodé de la muqueuse cervico-vaginale au moyen de lugol fort (1 gramme d'iode, 2 grammes d'iodure de potassium et 300 centimètres cubes d'eau), et non avec l'alcool iodé ou avec la teinture d'iode.

Normalement, la haute teneur en glycogène de la muqueuse du col fait apparaître une coloration brun foncé,

caractéristique, au bout d'une minute. Si par évolution pathologique une zone de l'épithélium cervical est dépourvue de glycogène, cette zone ne prend pas le lugol et reste blanc nacré. Cette zone éminemment suspecte est alors examinée au colposcope.

Comme autre moyen de diagnostic, il convient de faire une large place à la *biopsie*.

C'est par l'examen histologique, en effet, que l'on pourra se rendre compte des modifications tissulaires de ces zones suspectes. Nombre de cas de leucoplasie récente ne sont guère diagnosticables à l'œil nu, mais le microscope, lorsqu'il montre sur la coupe une acanthose marquée, une zone à éléidine bien développée, une couche cornée plus ou moins accentuée permet de signer le diagnostic de leucoplasie.

Cet examen histologique permet également de se rendre compte du degré d'évolution de la leucoplasie ; les limites de la couche basale sont-elles peu nettes, effondrées en certains endroits, le derme envahi par des bourgeons épithéliaux en voie de prolifération active, on a affaire à une lésion dont la malignité ne saurait plus être suspectée et pour laquelle il convient d'envisager un traitement opportun.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il convient surtout d'éliminer les causes d'erreurs suivantes :

1° *Epaississements épithéliaux bénins*. — Ils forment de petits placards sur le col utérin, sont le plus

souvent mal limités et n'ont pas la couleur des plaques de leucoplasie. Ils sont franchement plus jaunes. De plus, ils s'enlèvent assez facilement avec un tampon de coton et, examinés au microscope, ils ne montrent pas de couche cornée, ni de stratum granulosum. On n'y rencontre jamais non plus une acanthose comme dans les leucoplasies vraies, le corps muqueux de Malpighi est légèrement épaissi, mais sans plus de modifications notables.

2° *Dépôt fibrineux du col.* — Chez les femmes atteintes de cervicite chronique, on constate assez communément sur le col des plaques blanchâtres vaguement opalines, de forme ronde ou ovalaire, mais le plus souvent irrégulières et dont les bords vont en s'amincissant insensiblement jusqu'à se fondre avec la muqueuse voisine. Les plaques peuvent être de dimensions très variables, par leur réunion elles peuvent même former des bandes qui envahissent tout ou partie du col.

A la simple inspection, on pourrait croire qu'il s'agit de leucoplasie vraie, mais essaie-t-on de les détacher, elles s'enlèvent facilement par le frottement, la muqueuse sous-jacente ne saigne pas et est sensiblement normale. Au microscope, on ne trouve aucun caractère de la leucoplasie vraie, on ne voit qu'un coagulum fibrineux plus ou moins dense englobant dans ses mailles un plus ou moins grand nombre de leucocytes. Le derme sous-jacent est toujours normal.

Il s'agit là de ce que JAYLE et BENDER nomment une « fausse leucoplasie ». Très commune chez les femmes atteintes de métrite chronique, il est essentiel de la dif-

férencier d'avec la plaque de leucoplasie vraie, dont nous avons décrit les caractères.

3° Suivant J. PUENTE, il conviendrait également de faire le diagnostic avec les plaques de lichen.

On sait que le lichen produit sur la muqueuse jugale des efflorescences prêtant à la confusion avec la leucoplasie, surtout avec les plaques déjà anciennes qui présentent souvent des striations très apparentes.

Nous n'avons jamais observé de tels cas au niveau du col utérin et n'en avons trouvé aucune observation dans la littérature. Aussi considérons-nous comme un peu aventureux de supposer qu'au col de l'utérus semblables manifestations puissent se présenter.

MARCHE & PRONOSTIC — TRAITEMENT

I^{er} MARCHE ET PRONOSTIC

La leucoplasie du col utérin affecte une marche lente et progressive, elle peut persister des années, comme d'ailleurs les leucoplasies buccale et vulvaire.

Peut-elle rétrocéder et guérir ?

Dans des cas, d'ailleurs rares, on peut voir une poussée de leucokératose qui rétrocede manifestement, mais sans disparaître totalement, seuls se résolvent complètement les phénomènes fonctionnels.

Dans l'observation d'HOTMANN DE VILLIERS et THÉRÈSE, la plaque de leucoplasie qui existait sur la lèvre antérieure s'agrandit petit à petit, au bout d'un mois elle avait doublé de grandeur. Elle resta ensuite stationnaire pendant quelque temps, la malade à ce moment-là n'était incommodée en aucune manière, elle ne souffrait plus. Puis la plaque subit une sorte de poussée, elle augmenta largement de dimensions et, gagnant de proche en proche, elle finit par envahir d'abord la commissure droite de l'orifice cervical, puis progressivement toute la partie supérieure droite du col. Cette évolution avait été très rapide (5 mois).

VERDALLE a pu suivre une de ses malades pendant quelques années. Pendant six ans, les deux plaques qui existaient sur la surface antérieure du col ne changèrent

ni de place, ni de dimensions. Deux ans se passèrent alors sans accidents, la malade mena une vie très active et se crut guérie, les plaques semblèrent même diminuer de surface, et le col qui était gros auparavant revint à des dimensions normales. Puis brusquement des hémorragies apparurent ; à l'examen, VERDALLE constata que la plaque avait disparu, mais que le col ne formait plus « qu'un énorme champignon bourgeonnant ». La femme était atteinte d'un épithélioma du col, épithélioma qui avait couvé très longtemps, permis le retour à une santé presque parfaite et qui avait pris tout à coup un développement d'une grande violence.

Les rétrocessions ne sont donc que des exceptions fort rares et, pour établir le pronostic et le traitement, elles ne sauraient entrer en ligne de compte.

La leucoplasie utérine est, en effet, en règle générale, une affection chronique à marche lente et progressive, mais particulièrement rebelle et sans tendance aucune à la régression. Seules les leucoplasies d'origine syphilitique peuvent régresser, et même disparaître, si un traitement spécifique tôt commencé et énergiquement conduit a été suivi très régulièrement. Mais même dans ce cas, si les plaques sont déjà anciennes, le traitement spécifique n'a sur leur évolution aucune influence favorable.

Le fait que le cancer vient compliquer la leucoplasie utérine dans plus des trois quarts des cas domine toute l'histoire de la maladie et en assombrît le pronostic.

Lorsque l'épithélioma survient, la mort est presque fatale, même après intervention chirurgicale.

Cette transformation cancéreuse pour les plaques

anciennes se fait en 5 à 8 ans ; pour les plaques plus petites et plus jeunes, en 10, 20 ou 30 ans.

Les lésions cancéreuses, lorsqu'elles sont installées, évoluent quelquefois avec lenteur, mais ces cas heureux ne sont malheureusement pas la majorité ; le plus souvent, en effet, l'épithélioma affecte une marche rapide et largement envahissante. Il peut emporter la malade en quelques mois. Les ganglions inguinaux, pelviens, iliaques, etc..., s'engorgent, ils augmentent rapidement de volume et déterminent des phénomènes de compression et, par suite, des douleurs très violentes. La mort survient par cachexie.

II^e TRAITEMENT

Etant donné ce que nous savons de l'affection et de sa tendance fréquente à sa transformation cancéreuse, la question de l'intervention précoce se pose impérieusement.

Si l'on met en parallèle le danger pour ainsi dire nul de l'opération et le péril que court la malade du fait de sa leucoplasie, il ne saurait y avoir d'hésitation.

Le traitement chirurgical, par l'exérèse précoce et large, ou par l'amputation du col, garde donc le premier rang.

EXCISION. — Il faut que l'opération emporte tout le champ leucoplasique, très au large, avec une « marge de sécurité », au delà de la lésion. Il ne faut pas perdre de vue que ces très petites taches leucoplasiques sont très

souvent des carcinomes au début, avec leurs cellules atypiques et leurs prolongements épithéliaux qui envahissent parfois plus ou moins profondément le derme. Il convient donc que cette ablation se fasse d'un seul morceau, la formule de « bloc » est ici de rigueur, toute ablation fragmentaire, discontinue, expose à morceler le tissu pathologique et à disséminer la greffe cancéreuse.

ROGGÉ a pu observer des récides dans deux cas de leucoplasie traités chirurgicalement par excision. Dans le premier cas, la récide s'est produite dans les mois qui suivirent l'intervention, dans le deuxième cas au bout de cinq mois et demi.

C'est pour éviter ces récides qu'un certain nombre d'auteurs s'accordent à reconnaître que *l'amputation du col* est le traitement de choix. HINSELMANN, au début, ne faisait pas d'amputation systématique, mais il considère maintenant que cette conduite n'est pas la meilleure et fait actuellement systématiquement l'amputation dans chaque cas.

Chez les femmes qui ont passé la ménopause, cette intervention est la plus recommandable, mais chez les femmes jeunes, susceptibles de maternité, il faut avant d'intervenir faire une biopsie. Si elle montre un aspect bénin, l'excision est suffisante ; on est même autorisé à ne pas intervenir immédiatement à condition de revoir sa malade régulièrement et à pratiquer deux fois par an par exemple un examen gynécologique complet.

Les auteurs américains KRETSCHMER et BLOODGOOD, en particulier, préconisent l'emploi du radium. BLOODGOOD traite la leucoplasie par l'excision suivie d'une ap-

plication de radium. Quant à KRETSCHMER, il est persuadé que l'application du radium en quantité suffisante est capable à elle seule de détruire les leucoplasies, qu'elles soient ou non carcinomateuses, il serait inutile alors d'intervenir chirurgicalement.

Cette méthode peut être évidemment utilisée, mais nous pensons que mieux vaut lui préférer le traitement opératoire, excision ou mieux amputation du col, qui donne d'excellents résultats.

Si la nature syphilitique de la leucoplasie est nette et si la biopsie rassure sur l'absence de toute évolution néoplasique, le traitement spécifique est à conseiller. Mais il ne faut pas oublier que la leucoplasie est à la fois parasymphilitique, donc émancipée de sa cause et peu modifiée par le traitement, et précancéreuse, donc nécessitant une thérapeutique préventive. Par conséquent, le traitement opératoire est encore préférable aux moyens médicaux.

Si la malade refuse l'intervention, on recommandera une surveillance étroite des lésions pour s'opposer à leur développement et on conseillera les plus grands soins de propreté pour éviter toute irritation, toute inflammation par une infection saprophytique. Les injections alcalines peuvent être employées, mais il faut interdire et redouter les caustiques.

Le traitement de choix est donc le traitement opératoire, excision largement taillée, conduite en zone saine, en surface et en profondeur, ou mieux amputation du col. Opération maxima pour lésion minima, voilà la condition d'une bonne chirurgie de la leucoplasie.

OBSERVATIONS

Nous avons divisé nos observations en deux groupes :

- I. Leucoplasies de la portion vaginale du col.
- II. Leucoplasies de la portion cervicale du col.

I

LEUCOPLASIE DE LA PORTION VAGINALE DU COL UTERIN

OBSERVATION I

(A. D'HOTMANN DE VILLIERS et Louis THÉRÈSE. — Une forme peu commune d'altération épithéliale du col de l'utérus. — *1^{er} Congrès international de gynécologie et d'obstétrique*, février 1896, section de gynécologie, 2^e vol., p. 225.)

Femme de 41 ans, ayant eu deux enfants sans accidents. Il y a deux ans, pesanteur dans le bas-ventre et pertes blanches abondantes.

A l'examen, léger abaissement utéro-vaginal ; utérus un peu gros en antiflexion ordinaire, annexes saines. Au spé-

culum, le vagin est rempli d'une sécrétion crémeuse, le col est augmenté de volume avec les deux lèvres ulcérées.

Un peu au-dessous de l'ulcération de la lèvre inférieure, sur la partie médiane de la face inférieure du col, on trouve une petite plaque blanche de la dimension d'une pièce de cinquante centimes. Cette plaque, d'un blanc nacré, brillant, était recouverte d'une sécrétion épaisse, blanc-jaunâtre, se détachant difficilement de la surface sécrétante.

Après avoir enlevé cette sorte d'enduit, nous avons cherché à nous rendre compte de la nature de cette altération. Elle semblait comme appliquée sur la surface du col, lui faisant un léger relief sur le tissu sain environnant. Avec une pince, nous avons essayé d'en enlever un fragment. Nous dûmes y renoncer, non seulement à cause d'adhérence intime qui existait avec le tissu sous-jacent, mais aussi à cause de la petite hémorragie qui se produisait à chaque tentative.

De mai 1895 à fin août, la plaque s'agrandit petit à petit ; au bout d'un mois, elle avait doublé de grandeur, puis elle sembla rester stationnaire pour reprendre un mois après une sorte de poussée en gagnant de proche en proche la commissure droite de l'orifice cervical.

Vers la fin août, elle avait envahi progressivement la partie supérieure droite du col, immédiatement au-dessus de l'ulcération de la lèvre supérieure. En même temps, les sécrétions devenaient de plus en plus abondantes, toujours inodores et très épaisses. L'enduit que nous avons signalé sur la plaque devenait également plus compact et plus abondant. Les ulcérations des lèvres du col avaient disparu sous la seule influence d'injections antiseptiques et de pansements à la glycérine.

Vu la marche envahissante des lésions, l'amputation du col fut pratiquée le 15 septembre.

Suites normales.

Examen histologique. — Après action de l'alcool, la plaque qui existait sur le col se présente sous l'aspect de petites

cuticules blanchâtres, légèrement saillantes qui rappellent les épaisissements épidermiques dus au frottement ou à toute autre cause irritante. Sur des coupes colorées au picro-carmin et montées à la glycérine, on voit une véritable couche cornée formée d'éléments épithéliaux aplatis fortement colorés en jaune par l'acide picrique. Quelques rares noyaux prennent encore le carmin.

Au-dessous de cette couche cornée, la couche de Malpighi est épaissie, composée d'éléments épithéliaux normaux à prolongements exodermiques bien nets.

De place en place, soit immédiatement sous la couche cornée, soit plus profondément, cet épithélium polygonal subit quelques changements. Les cellules se groupent en une sorte d'évolution nodulaire, les plus périphériques étant les plus aplaties. Celles qui sont au centre du nodule ont perdu leur régularité ; les prolongements exodermiques ne sont plus visibles. Cette disposition donnerait bien l'impression des premières phases d'un épithélioma perlé ou de cancroïde.

Aucun noyau cependant n'apparaît en karyokynèse, même sur les coupes colorées au carmin d'alun ou à l'hématoxyline. En aucun point, les cellules épithéliales n'envahissent les tissus sous-jacents.

OBSERVATIONS II, III, IV

(VERDALLE. — Trois cas de leucoplasie du col de l'utérus. — *Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1903, p. 555, séance du 25 mai.)

OBSERVATION I. — J'ai vu cette femme pour la première fois il y a deux ans et demi (1900).

Femme d'une cinquantaine d'années, sujette depuis déjà

quelques mois à des hémorragies abondantes qui venaient à l'occasion des règles. Les périodes mensuelles étaient devenues irrégulières, quelques-unes déterminaient des hémorragies qui duraient jusqu'à 8, 10, 15 jours même, et qu'on avait grand'peine à arrêter. Dans le courant de l'été, il y en avait eu trois. La malade était très affaiblie, très anémiée et aussi très inquiète.

Femme bien portante jusque-là, ayant eu six enfants, en ayant nourri plusieurs ; avec nombreuses fausses couches ; syphilis probable. Sa mère est morte vers la cinquantaine d'un cancer de l'utérus.

Comme phénomènes fonctionnels, la malade ne présente rien ; aucune perte, aucune odeur, aucune douleur ; une certaine pesanteur du côté du bas-ventre et des reins, et c'est tout.

Le corps de l'utérus est petit, de consistance normale et mobile. Mais la muqueuse du vagin et les ligaments sont très lâches ; rien dans les culs-de-sac.

Le col est gros, allongé, infiltré, mais de consistance molle ; pas de noyau ni d'induration. Les lèvres sont un peu entr'ouvertes et renversées ; à l'orifice, de petits bourgeons saignent facilement.

Sur la surface antérieure du col, il y a deux plaques d'un blanc nacré, offrant absolument l'aspect de la leucoplasie linguale, ovalaires, lisses, brillantes, comme peintes au vernis sur la muqueuse, sans saillie ni sillon de séparation. Elles sont placées à cheval sur la face antérieure. La plus grande, de dimension d'une pièce de deux francs, occupe le milieu de la face antérieure, l'autre, grande comme une pièce de cinquante centimes, est un peu à droite.

En interrogeant l'entourage de la malade, j'apprends que les deux plaques existent depuis fort longtemps, depuis plusieurs années ; plusieurs médecins les ont constatées, sans y attacher au reste d'importance ; elles n'ont pas changé de place, ni de dimensions, depuis au moins cinq ou six ans.

Ce ne sont pas des cicatrices. Jamais il n'a été pratiqué de

cautérisation. Au reste, leur surface absolument égale et lisse prouve bien qu'elles ne sont pas de nature cicatricielle.

Ne trouvant, en somme, rien qui presse, j'ordonne un traitement très simple (injections chaudes, repos) et demande à revoir la malade de temps en temps. Pendant tout l'hiver, j'ai reçu la malade à plusieurs reprises ; j'ai même, ne me fixant pas à mes propres forces, prié un de mes collègues de Cannes, M. PASCAL, de l'examiner avec moi.

Bien qu'intrigué, lui aussi, par cette leucoplasie qui, par sa ressemblance avec la leucoplasie buccale, nous faisait faire nécessairement des réserves, il conclut comme moi qu'une intervention n'était pas indiquée pour le moment et qu'il fallait se contenter de maintenir la malade en observation.

Et la suite des événements nous donna raison. L'hiver se passa sans encombre. Plus d'hémorragies. Les bourgeons s'effacèrent, le coi revint à des dimensions à peu près normales. Mais les plaques ne bougèrent pas. Elles diminuèrent cependant de surface, suivant le mouvement de retrait de la muqueuse.

Deux ans se passèrent ainsi sans accidents. La malade allait et venait, menait une vie très active, se portait absolument bien, avait repris ses forces et ses couleurs, avait notablement engraisé, se croyait guérie enfin.

Au courant de l'automne dernier, les hémorragies reprirent de plus belle et, mandé auprès d'elle à la fin d'octobre, je la trouvais horriblement changée à tous points de vue. Facies caractéristiques et amaigrissement considérable ; état local qui ne faisait aucun doute sur la nature du mal. Le col ne formait plus qu'un énorme champignon bourgeonnant ; toute plaque avait disparu. La paroi de la vessie elle-même était envahie.

J'insistais pour une intervention immédiate qui me fut refusée ; on tergiversa, on attendit trois mois.

Bref, la malade finit par se confier à un chirurgien étranger qui, à ce que j'ai appris, fut obligé d'enlever tant de choses qu'il a fait à la vessie une blessure irréparable.

En résumé, cette malade portait depuis des années deux plaques de leucoplasie sur le col de l'utérus ; syphilitique probable, fille d'une cancéreuse, elle a fini par être atteinte d'un épithélioma du col (l'examen microscopique a été confirmatif), épithélioma qui a couvé très longtemps, a passé inaperçu, a permis un retour à une santé presque parfaite et a pris tout à coup un développement d'une grande violence.

OBSERVATIONS II ET III. — M. VERDALLE rapporte en outre, très brièvement, deux autres observations de leucoplasie du col, qui ont été communiquées par LABADIE-LAGRAVE et qui présentent avec la première la plus grande analogie.

Dans la première observation, il s'agit d'une dame d'une cinquantaine d'années qui présentait, elle aussi, deux plaques de leucoplasie de la muqueuse du col. L'une d'elles siégeait à la face inférieure et s'étendait presque sur le bord de la lèvre. Au bout de huit ans, un cancer envahissait le corps de l'utérus et emportait rapidement la malade.

Dans le deuxième cas, la malade porte sur la face inférieure de la lèvre une plaque de leucoplasie depuis plusieurs années et elle est atteinte d'un cancer du col.

OBSERVATION V

(JAYLE et BENDER. — Plaques leucoplasiques développées à la surface d'un polype adéno-myomateux implanté sur la lèvre antérieure du col de l'utérus. — *Revue de Gynécologie et de Chirurgie abdominale*, 10 décembre 1905.)

J..., femme R..., 45 ans, d'aspect chétif, très maigre, petite.

Antécédents. — Réglée à 16 ans, régulièrement, sans douleurs ; règles peu abondantes, durant trois à cinq jours. Mariée à 21 ans. A eu douze enfants, dont huit sont vivants. Les accouchements n'ont jamais été compliqués ; le dernier date de cinq ans. A ce moment, la malade ne paraissait rien avoir au col de l'utérus ; du moins, elle ne sentait rien ; elle n'avait pas de pertes rouges, les règles ne s'étaient pas modifiées.

L'affection actuelle semble remonter à trois ans. A cette époque, la malade a eu une hémorragie qui a duré trois ou quatre jours, après une absence de règles depuis trois ou quatre mois. Depuis cette hémorragie, qui paraît avoir été une fausse couche, elle a eu régulièrement ses règles durant trois ou quatre jours. Pas d'hémorragie nouvelle à signaler ; mais depuis cette époque, elle a eu constamment des pertes jaunes, d'odeur fétide, souillant très abondamment le linge.

Un jour, par hasard, la malade, à la suite de douleurs sourdes dans le bas-ventre et dans les reins, qui ne l'avaient pas forcée à s'aliter, aperçoit entre les lèvres une tumeur qu'elle prend pour la matrice prolabée. Cette tumeur sortait des organes génitaux dès que la malade posait le pied à terre et ne rentrait que lorsqu'elle était couchée.

La malade continua ses occupations, ne souffrant qu'après de fortes fatigues et se plaignant de pertes jaunes très abondantes.

Cependant, progressivement, la tumeur sort de plus en plus, gêne la malade, occasionne des douleurs plus intenses et la malade se décide à consulter en janvier 1905.

Ces derniers temps, le polype s'est infecté et la malade a un peu de température.

Examen clinique. — 8 février 1905. Dans la position debout, on voit de la vulve une tumeur du volume d'un citron. Quand on fait coucher la malade, la tumeur se réduit facilement. On remarque alors que le périnée est complètement effondré. En faisant pousser la malade, le col utérin fait

hernie aussitôt, il porte appendue une grosse masse polypeuse sur la lèvre antérieure ; sur la lèvre postérieure, il existe également deux petites masses polypeuses.

La masse polypeuse antérieure est exulcérée et donne naissance à une sécrétion particulièrement fétide. L'utérus est en rétroversion et rétroflexion, mobile ; les annexes paraissent saines.

Diagnostic. — Prolapsus utérin, avec métrite et rétroversion, déchirure du périnée, Entéroptose.

Opération. — 9 février 1905. L'intervention comprend les quatre temps suivants :

1° Amputation de la lèvre antérieure et de la masse polypeuse ; amputation de la lèvre postérieure ; suture au fil d'argent ;

2° Curettage de l'utérus, qui contient de nombreuses fongosités ;

3° Périnéorraphie ;

4° Alexander des deux côtés. Un pessaire de Hodge est placé.

Durée de l'opération : une heure et demie sans incidents. Suites opératoires simples.

Examen des pièces. — Sur la lèvre postérieure du col existait deux petites masses polypeuses ressemblant à des grains de raisins, de consistance assez molle et dont le stroma paraissait gélatineux.

Sur la lèvre antérieure du col existait une masse polypeuse plus volumineuse, formée de plusieurs lobules accolés par un pédicule rétréci. Le lobule le plus volumineux et le plus saillant présentait à sa surface une large plaque opaline adhérente.

Examen histologique. — A un faible grossissement, après coloration à l'hématine-éosine, on constate que la muqueuse du col utérin a subi un véritable processus d'épidermisation

et qu'elle présente au grand complet les caractères d'une plaque de leucoplasie.

L'épithélium forme une couche épaisse avec des ganglions interpapillaires irréguliers ; on y rencontre une couche granuleuse, parfaitement nette, et une couche cornée compacte, dessinant à la surface de l'épithélium une bordure claire et transparente.

Disons tout de suite que, de même que nous l'avons observé dans les cas de leucoplasie vulvaire, la couche granuleuse manque en certains points limités où la muqueuse a conservé une disposition voisine de la normale. Le derme est assez lâche, gorgé de sérosité, infiltré de leucocytes.

En examinant les coupes à un grossissement plus fort, on se rend compte plus exactement de la structure des assises.

1° *Epithélium*. — *Le stratum germinativum* est formé, assez régulièrement, d'une couche de cellules cylindriques avec un noyau ovalaire, fortement coloré. En quelques points, cependant, les cellules s'allongent, ou bien, au contraire, s'aplatissent et deviennent cubiques.

Le stratum filamentosum est formé de grandes cellules polygonales crénelées, mesurant 20 à 40 μ et dont les prolongements filamenteux sont parfaitement visibles. Ces cellules du corps de Malpighi qui avoisinent immédiatement la couche génératrice sont un peu moins volumineuses.

Dans toute cette région, on trouve de nombreux leucocytes migrants infiltrant les espaces intercellulaires. Au niveau des points circonscrits où la couche granuleuse n'existe pas, les cellules superficielles du corps de Malpighi perdent leurs prolongements, se kératinisent, mais conservent leur noyau.

Le stratum granulosum présente un développement remarquable. Il est formé en moyenne de cinq à six couches de cellules et on trouve même, en certains points limités, huit ou neuf assises cellulaires superposées ; ces renflements de la couche granuleuse correspondent aux points où les bourgeons épithéliaux interpapillaires sont particulièrement

volumineux. Les cellules chargées de granulations d'éléidine, de dimensions variables, ont une forme losangique ou aplatie et sont orientées parallèlement à la surface ; elles mesurent 25 à 30 μ de large, sur 12 à 30 μ d'épaisseur. Le noyau est pâle, souvent masqué par l'abondance de l'éléidine ; la chromatine nucléaire prend les colorants d'une manière régulière et diffuse.

En certains points, les cellules du stratum filamentosum sous-jacentes à la couche granuleuse apparaissent, elles aussi, discrètement infiltrées de granulations d'éléidine.

Le stratum cornéum forme une bande assez régulière dont l'épaisseur moyenne est de 60 μ . Cette couche présente une striation très nette : on y reconnaît de place en place des cellules dont les limites sont plus ou moins nettes et dont quelques-unes ont conservé leur noyau. De la surface de la couche cornée se détachent par places des lambeaux flottants. On y trouve également un petit nombre de leucocytes généralement disposés sous forme d'amas.

2° *Derme*. — Le chorion muqueux ainsi que le tissu fibromusculaire sous-jacent sont ordinaires. On y trouve de nombreux vaisseaux et une infiltration leucocytaire disséminée. Les glandes, déformées, y sont assez nombreuses. Quelques-unes, transformées en kystes et formant de petits œufs de Naboth, viennent au contact immédiat de l'épithélium dont elles entament en certains points les couches profondes.

OBSERVATION VI (résumée)

(BENDER, 1906, in thèse Rubenovitch. — Contribution à l'étude de la leucoplasie de l'utérus. — Paris, 1909.)

L... Cécile, 39 ans. Pas d'antécédents héréditaires, pas de maladies antérieures. Réglée à 16 ans, très régulièrement et

sans douleurs. Leucorrhée habituelle. A 29 ans, une grossesse terminée par un avortement de six semaines.

Depuis cette époque, la malade a toujours souffert du ventre ; puis elle a présenté des métrorragies abondantes survenant sans cause appréciable.

Au toucher : col volumineux, bourgeonnant, ulcéré, très friable, manifestement atteint de cancer ; le néoplasme a envahi ce cul-de-sac vaginal droit et la base du ligament large. Les annexes droites sont transformées en une tumeur plus volumineuse que le poing, complètement fixée, très douloureuse.

Au spéculum, on est frappé de l'aspect inaccoutumé que présente le col de l'utérus. Il existe très nettement un cancer ulcéreux qui a envahi toute la lèvre postérieure et la commissure droite, se propageant jusque sur la muqueuse vaginale.

Toute la partie du col demeurée indemne offre une coloration blanche tranchant fortement sur la coloration rouge des régions envahies par le néoplasme. Les surfaces donnent au toucher une sensation sèche et parcheminée. Il existe, en outre, quelques taches blanchâtres disséminées au niveau des régions envahies par le cancer.

Diagnostic. — Leucoplasie du col de l'utérus. Epithélioma propagé au vagin. Annexite suppurée double avec pelvi-péritonite.

Examen histologique de la plaque leucoplasique. — Couche cornée très épaisse, au-dessous d'elle le stratum granulosum est formé de cinq à six assises de cellules polygonales fortement infiltrées d'éléidine. L'épithélium très épaissi pousse des bourgeons volumineux et irréguliers dans le derme sous-jacent, l'infiltration leucocytaire est très marquée.

OBSERVATION VII (résumée)

(LETULLE et JAYLE. — Leucoplasie du col de l'utérus. — *Société Anatomique de Paris*, juin 1909.)

M^{me} G... Jeanne, 30 ans, confectionneuse.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 55 ans d'accident cardio-hépatique. Mère vivante, bien portante. Deux frères vivants.

Antécédents personnels. — Jamais de maladies. Réglée à 11 ans, régulièrement. Une grossesse à 25 ans, accouchement et suites normaux. Enfant mort à trois semaine de convulsions. Quelque temps après, prolapsus utérin léger traité par un pessaire et ceinture abdominale.

Mariage à 28 ans, à ce moment les règles sont moins régulières, douloureuses, et dans leur intervalle apparaissent des pertes blanches abondantes.

Etat actuel. — Les dernières règles ont été en avance de quinze jours, peu abondantes, mais très douloureuses ; elles ont duré trois jours. Pertes blanches abondantes.

La malade se plaint d'éprouver de vives douleurs dans le bas-ventre, surtout à gauche. Ces douleurs sont calmées par le repos, mais réapparaissent à la moindre fatigue.

Au toucher, on constate que l'utérus est augmenté de volume ; il est en antéflexion. L'ovaire gauche est gros comme une noix. Il y a de la périannexite.

A l'examen au spéculum, on constate sur la lèvre postérieure de la portion vaginale du col, au niveau de la ligne médiane et à 5 millimètres de l'orifice externe, une plaque leucoplasique tout à fait caractéristique, d'un blanc nacré, à bords dentelés et de la grosseur d'une lentille.

C'est une plaque de leucoplasie vraie, car elle ne s'enlève pas par le frottement.

Examen histologique. — Il a été pratiqué après biopsie.

Faible grossissement. La muqueuse est très épaissie, triplée par suite de la formation d'une couche épithéliale anormale composée de cellules lamellaires kératinisées desséchées et dépourvues de noyau. Le stratum granulosum est très apparent, formé de cellules épithéliales riches en éléidine.

Moyen grossissement. Le stratum cornéum est formé d'une série de stratifications sans traces reconnaissables de structum cellulaire, cependant quelques cellules sont identifiables et possèdent un noyau ovalaire.

Le stratum granulosum est très développé, il est composé de quatre à cinq couches de cellules polygonales aplaties qui renferment de nombreuses granulations d'éléidine.

Le stratum filamentosum forme une couche de huit à dix strates de cellules polygonales anguleuses, claires, riches en filaments d'union. Souvent, au milieu de ces éléments d'apparence normale, on découvre quelques cellules remarquables, les unes par l'état vésiculeux de leur noyau, creusé d'une ou deux grosses vacuoles, les autres par l'état nécrobiotique de leur protoplasma qui a pris un aspect brillant, hyalin ou fibrinoïde et n'a plus de noyau colorable.

Le stratum germinativum est formé de cellules cylindroïdes, en voie de prolifération manifeste. On rencontre aussi des noyaux vésiculeux.

Derme. — Le chorion de la muqueuse se montre peu riche en fibres élastiques, qui font même complètement défaut en certains points. Les vaisseaux sont nombreux, les artérioles sont normales, mais il n'en est pas de même des vésicules qui offrent une structure anormale : le squelette élastique de la veinule fait à peu près défaut au niveau de la méso-veine et cette particularité s'accroît encore au niveau de la péri-veine.

Par ailleurs, l'infiltration leucocytaire est très marquée : mononucléaires avec une faible proportion d'éosinophiles, quelques polynucléaires.

OBSERVATION VIII

(JAYLE. — In thèse Rubenovitch. — Contribution à l'étude de la leucoplasie utérine. — Paris, 1909.)

M^{me} V..., 45 ans, vient en janvier 1907 à la consultation gynécologique du service de M. le Professeur POZZI, adressée à M. le Docteur JAYLE par le Docteur LÉO, chef de clinique chirurgicale à l'hôpital Necker. Cette malade a été examinée à deux reprises par M. le Docteur LÉO qui a noté les faits suivants :

13 novembre 1905, la malade consulte pour des douleurs et des sensations de pesanteur dans l'abdomen.

A l'examen, on note une sclérose du col avec un nodule dans la lèvre antérieure ; le fond de l'utérus facilement perceptible, n'est pas très élevé, il paraît élargi. Les culs-de-sac sont libres, sauf le droit qui est empâté et douloureux.

On propose à la malade d'entrer, mais faute de place on lui demande de revenir dans une quinzaine de jours. Se sentant mieux, elle ne rentre pas à l'hôpital.

Pendant toute l'année suivante, de novembre 1905 à décembre 1906, elle a souffert du bas-ventre sur la ligne médiane juste au-dessus du pubis pendant les règles qui surviennent tous les vingt jours et durent six jours (autrefois trois jours). Les pertes blanches ont cessé.

Depuis le 15 décembre 1906, douleurs lombaires assez vives, sensation de faiblesse. Pas d'amaigrissement. La malade se décide à entrer à l'hôpital le 31 décembre 1906.

Deuxième examen. On constate une atrophie des petites lèvres dont la muqueuse épaissie est de couleur blanche, principalement au niveau du capuchon, celui-ci est très atrophie. On constate trois ulcérations : une à l'union du capuchon avec la lèvre, elle est verticale, à bords blanchâtres et fond rose ; une autre symétrique à fond grisâtre, une troisième en coup d'ongle sur la petite lèvre, à côté on constate une petite éminence d'un blanc éclatant et d'une consistance ferme.

Janvier 1907. Hôpital Broca. Consultation de M. le Docteur JAYLE.

Antécédents. — Réglée à 15 ans. Règles régulières, abondantes, très douloureuses, durant huit jours.

Fièvre typhoïde à 18 ans.

Sept grossesses dont trois fausses couches.

Symptômes fonctionnels. — La malade se plaint de démangeaisons aux parties génitales qui la font souffrir particulièrement la nuit.

Depuis quinze ans, la malade se plaint de douleurs dans le bassin, comme si elle avait du plomb.

Se plaint de douleurs dans les cuisses, plus marquées à gauche où elles ont eu quelque temps le caractère de crampes.

Examen physique. — Les grandes lèvres sont de dimensions et de forme normale, mais au toucher on constate un épaississement de la muqueuse. Celle-ci est d'un aspect blanchâtre, parsemée de points pigmentaires qui empiètent sur la face entamée.

On constate, en outre, de petites ulcérations à la face interne des deux lèvres et une ulcération de la grandeur d'une pièce d'un franc à la face interne et sur la partie inférieure de la lèvre droite. Les petites lèvres sont très atrophées.

L'orifice vaginal est rétracté.

Au spéculum, les parois du vagin sont blanchâtres. Le col est petit. La lèvre antérieure est enflammée, la lèvre postérieure blanchâtre hémoplasique.

Diagnostic. — Krancosis leucoplasique de la vulve, du vagin et du col de l'utérus.

Pas d'examen histologique.

OBSERVATION IX

(SUQUET (observation recueillie dans le service de M. le Professeur MÉRIEL). In thèse Suquet : Cancer du col de l'utérus et syphilis. — Toulouse, 1922.)

L., 45 ans. Mère morte à 62 ans d'une tumeur cancéreuse. Père en bonne santé.

Antécédents personnels. — Réglée à 14 ans, trois fausses couches. Un enfant mort à 13 ans de typhoïde. Un accouchement avant terme (7^e mois), fœtus mort-né. Curettage à 28 ans. Autre curettage en 1921 et Schræder.

Depuis un an, quelque temps après les règles, pertes rouges pendant 4 à 5 jours, accompagnées de pertes blanches. La malade ne va à la selle qu'avec suppositoires. Fréquents besoins d'uriner ; urines épaisses et troubles. Maux d'estomac, mauvaises digestions.

Au toucher : col élevé, difficilement accessible. Cul-de-sac antérieur réduit à une simple gouttière peu accusée. L'utérus senti dans les culs-de-sac latéraux paraît augmenté de volume.

A l'examen général, on trouve un signe d'Argyll-Robertson positif, les réflexes patellaires sont abolis. La réaction de Wassermann est positive.

L'examen histologique a donné les résultats suivants :

1° En un point de la coupe, lésion profonde de péri-

endarterite, *leucoplasie*, prolifération nette de la basale, par place disposition un peu anarchique des cellules sans effondrement de la couche génératrice.

2° En une autre coupe du même bloc, lésions nettes d'épithéliomatose baso-cellulaire, basale tourmentée, dissociée, rompue avec prolifération intra-choriale.

3° En un autre point, épithélioma plus accusé encore.

On a ainsi affaire à un cancer où l'examen biopsique a révélé l'existence d'une leucokératose plus ou moins atypique et tendant à évoluer vers le cancer.

OBSERVATION X

(MÉRIEL. — Leucoplasie sursyphilitique de l'utérus et cancer. — *Annales de dermatologie et de syph.*, 1927, p. 489.)

T..., 26 ans, mécanicienne en chaussures. Réglée à 13 ans, régulièrement. Mariée à 23 ans.

Une fausse couche de trois mois il y a deux ans et demi. Après cette fausse couche, la malade a vu apparaître et persister un faible écoulement vaginal, non influencé par les règles. En même temps surviennent des douleurs abdominales très vives, paroxystiques, bien influencées par le repos. Un médecin posa de diagnostic de métrite et fit quelques pansements.

Le traitement dura un mois environ, jusqu'en juin 1925. Ce traitement avait été interrompu durant quinze jours par un voyage, à la suite duquel la malade fut examinée à nouveau et le médecin lui déclara qu'elle avait au niveau du col utérin une plaque de leucoplasie de l'étendue d'une pièce de cinquante centimes.

La malade présente ensuite une nouvelle crise abdomi-

nale qui l'amena à la consultation de l'Hôtel-Dieu au mois d'août 1926.

La leucoplasie fut constatée et on fit pratiquer une réaction de Wassermann qui fut trouvée positive. L'examen de la peau, des muqueuses et des organes était négatif.

On mit la malade en traitement (cure de Novar). C'est à ce moment qu'elle fut envoyée dans le service du Professeur AUDRY.

La plaque de leucoplasie occupait la lèvre postérieure du col et semblait étalée comme une tache de bougie à l'orifice externe. Recouverte d'un enduit blanchâtre, elle pouvait alors s'enlever par lambeaux à la curette.

Nous fîmes revenir la malade au bout d'un mois. La plaque ne s'était pas étendue, mais il était devenu impossible de la détacher de la muqueuse qui saignait si le curettage était trop violent.

La malade se décide alors à se faire enlever cette plaque.

Sous rachianesthésie, M. le Professeur MÉRIEL l'enleva en coin et fit une suture au catgut de la brèche utérine. Les suites opératoires furent excellentes.

Examen histologique. — A un faible grossissement, on note : sur les bords de la lésion peu de modification de la morphologie de l'épithélium, mais peu à peu on arrive dans les altérations de la leucoplasie elle-même. Il y a épaissement de l'épithélium qui devient par endroit acanthosique et bourgeonnant.

Le derme est le siège d'une infiltration modérée surtout dans la zone papillaire. L'infiltration est représentée par des manchons cellulaires péri-vasculaires. Dans la profondeur, aucun signe d'inflammation.

A un plus fort grossissement, les altérations épithéliales sont plus nettes. Il y a une couche cornée abondante sous-tendue d'une granuleuse bien développée. La couche malpighienne ne présente pas d'altérations. Quelques cellules possèdent un noyau hypertrophié.

Par places, des vacuoles péri-nucléaires sont très nombreuses et donnent un aspect clair à l'épithélium.

Pas de cellules monstrueuses, pas de forme de dyskératose. Par endroit véritable œdème épidermique qui dissocie les couches cellulaires.

En résumé : lésion de leucokératose pure. Les altérations dermiques sont présentement assez effacées et il est impossible d'y découvrir des stigmates de syphilis, ce qui s'explique facilement par les traitements suivis.

OBSERVATION XI

(HINSELMANN. — Zur Kenntnis der Präcancerösen Veränderungen der Portio. — *Zentralb. f. Gynäk.*, avril 1927, p. 901.)

Il s'agit d'une femme Math..., âgée de 24 ans. Fille publique, on ne note rien de particulier dans ses antécédents. Elle vient consulter pour des pertes blanches qui persistent depuis un certain temps.

L'examen au colposcope est pratiqué et on voit sur la lèvre antérieure une ectopie bien prononcée sur le terrain de laquelle plusieurs petits points blancs sont nettement visibles. Les plus gros avaient quelques millimètres de diamètre et étaient visibles à l'œil nu.

La réaction de Wassermann est négative. On porte le diagnostic de leucoplasie non réversible. Le col est amputé.

Examen microscopique (par V. FRANQUÉ). — Le museau de tanche montre un épithélium pavimenteux qui se distingue de l'épithélium pavimenteux normal par le fait qu'il présente une couche germinative (*stratum germinativum*) très caractérisée et pourvue de corpuscules d'éléidine. A la

surface se trouve une couche cornée complètement développée.

Cet épithélium passe brusquement en un point à un épithélium dont la stratification est méconnaissable. Seules la couche des cellules aplaties et la couche cornée passent par-dessus pour disparaître plus loin. Les modifications structurales commencent par une prolifération et une irrégularité des couches les plus profondes (cellules basales, stratum germinativum) dont les cellules deviennent plus dures et plus serrées, plus irrégulières et plus colorées ; elles prennent souvent un vague aspect fusiforme et sont disposées, dans leur axe longitudinal, en sens vertical ou oblique par rapport à la couche conjonctive.

Bientôt, toute stratification est supprimée et les couches basales sont méconnaissables. Les noyaux sont plus gros que normalement, ils sont très colorés et remplissent presque entièrement la zone de protoplasma et montrent de nombreuses caryocinèses. Les cellules proliférantes envahissent le tissu conjonctif, prenant tantôt la forme de coins aigus, tantôt celle de tentacules partant d'une base commune, tantôt celle de larges remparts. La limite du tissu conjonctif, au tracé jusqu'alors net, quoique onduleux ou dentelé, s'estompe dès lors pour disparaître complètement.

Vers le canal cervical, l'épithélium s'amincit, mais conserve son irrégularité, sa stratification défectueuse ou absente, sa ressemblance au cancer.

Nulle part on ne constate encore un envahissement dans la profondeur, ni une destruction tissulaire. Parmi les zones fortement altérées, d'autres apparaissent qui le sont beaucoup moins, et même qui ne le sont pas du tout et qui ont un caractère presque normal, notamment dans les couches superficielles.

De toutes ces constatations, il résulte que ce cas de leucoplasie constituait vraiment un état précancéreux.

OBSERVATION XII

(HINSELMANN. — Zur Kenntnis der präcancerösen Veränderungen der Portio. — *Zentralb. f. gynäk.*, avril 1927, p. 901.)

Hei... est âgée de 21 ans. On ne note rien dans ses antécédents. Elle vient à la consultation pour leucorrhée.

A l'examen, on note les faits suivants : col gros, ectopie sur la lèvre antérieure et présence de plusieurs points blanchâtres qui ne sont visibles qu'au colposcope. On pense à une leucoplasie et on conseille l'amputation du col.

La réaction de Wassermann était négative.

Examen microscopique (V. FRANQUÉ). — Sur un parcours assez long, on note un épithélium pavimenteux normal, très bas, avec une faible formation de papilles. On y voit quatre couches : cellules cubiques basses, couche de Malpighi à cellules polyédriques, couche de cellules étoilées (Stachelzellen) et enfin couche de cellules à écailles fortement aplaties. On ne note pas de kératinisation marquée.

En un point, la transition est assez brusque, le revêtement épithélial est beaucoup plus haut et de coloration plus foncée, au-dessus de lui passe la couche superficielle de cellules aplaties. Les masses cellulaires sises en-dessous ne laissent plus reconnaître leur stratification et par endroit la couche basale disparaît.

Les cellules sont en partie petites, polygonales, très serrées, au point que leurs limites sont méconnaissables, les noyaux sont grands et très irréguliers. De nombreuses mitoses se trouvent dans toutes les couches, jusqu'aux plus superficielles. La démarcation entre le tissu conjonctif et l'épithélium est onduleuse et le conjonctif est infiltré de petites cellules rondes.

OBSERVATION XIII

(HINSELMANN. — Erzeugung von Portioleukoplakien durch Probeexzision in zwei Fällen. — *Zentralb. f. gynäk.*, mars 1928, p. 686.)

Cas Ad..., 20 ans, nullipare. Sur le terrain d'une ectopie congénitale, on trouve, au colposcope (grossissement 10,5), un champ blanchâtre et de petits champs jaunâtres qui sont situés dans un ovale caractéristique dont le contour est blanc.

Examinée à différentes reprises, on constate très peu de variations. La leucoplasie était très stable.

Le 25 juin 1927, nous prélevons une partie de cette zone suspecte pour en faire un examen histologique.

Le champ suspect fut débité en 380 coupes de quelques μ d'épaisseur. L'épithélium est atypique au plus haut degré, on note une acanthose très marquée, une zone à éléidine très apparente et une couche cornée parfaitement visible. Le tissu conjonctif est envahi. Il s'agissait donc d'une leucoplasie avec migration cellulaire dans le tissu conjonctif.

Nous ne doutons pas que cette leucoplasie soit en principe à mettre sur le même rang que les leucoplasies spontanées non syphilitiques.

Le col ne fut pas amputé parce que, au moment de la sortie de la malade, le résultat microscopique n'était pas encore connu.

OBSERVATION XIV

(HINSELMANN. — Zwei Fälle mit kolposkopisch.bemerkten, aber nicht diagnostizierten Leukoplakien der Portio. — *Zentralb. f. Gynäk.*, 1928, p. 1698.)

Il s'agit d'une femme âgée de 20 ans. On ne trouve rien de particulier dans ses antécédents. Elle a été réglée à 15 ans. Aucune grossesse, aucune fausse couche. Réaction de Wassermann négative.

Elle nous fut envoyée par la Clinique Médicale Interne à fin d'examen gynécologique, car depuis quelque temps la malade se plaignait de vagues douleurs dans le bas-ventre, exagérées au moment des règles, et d'une leucorrhée qui persistait depuis plusieurs mois.

L'examen colposcopique est pratiqué avec un grossissement de 10,5. Les faits suivants sont alors notés : ectopie congénitale sur la lèvre postérieure, sur cette même lèvre existent plusieurs petits points blancs très spéciaux.

Cette constatation nous fit conseiller une amputation du col d'après le procédé de BONNEY. La malade fut alors évacuée et opérée.

Examen histologique. — L'examen microscopique a montré plusieurs points leucoplasiques et, de plus, une muqueuse malade dans toute son étendue. Il existait une épaisse couche cornée et une acanthose accentuée. Les phénomènes de proliférations cellulaires étaient très étendus.

Outre leur différenciation atypique sous forme de stratum granulosum et de stratum cornéum, les couches basales attiraient particulièrement l'attention par leur richesse énorme en cellules anormales fortement colorées. Toute la couche cellulaire basale formait une bosse vers le tissu conjonctif.

Examiné à un plus fort grossissement, on put voir que l'épithélium atypique, très riche en cellules et en noyaux, avait pénétré par places dans le tissu conjonctif et y avait

formé des amas épithéliaux étendus. A la plupart des endroits, la démarcation entre le tissu conjonctif et l'épithélium était nette, mais en certaines places cette limite était peu précise.

Par place on note des ramifications secondaires et une formation en guirlande, comme nous l'avons observé régulièrement dans nos cas de leucoplasie. Ces ramifications sont étroites bien que très riches en cellules.

Nous sommes convaincus que chez cette nullipare de 20 ans, il s'agissait d'une leucoplasie carcinomateuse capable ultérieurement d'évoluer en cancer, et c'est pour cette raison que nous sommes satisfaits d'avoir conseillé l'amputation du col.

OBSERVATIONS XV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XX

(HASELHORST. — Portioleukoplakie und Karzinom. — *Zeitschrift für Gebur. u. gynäk.*, 1932, t. 101, p. 622.)

Nous résumons très brièvement ici les six cas observés par HASELHORST. Quatre de ces cas furent diagnostiqués à l'œil nu, les deux autres ne furent reconnus qu'à l'examen histologique.

CAS 1. — Femme de 32 ans. Le placard leucoplasique occupe toute la lèvre inférieure et la moitié gauche de la lèvre antérieure. Réaction de Wassermann positive. Le traitement spécifique par le bismuth et le Salvarvan négative ; vite le B. W., mais la plaque demeure et a même tendance à s'étendre.

CAS 2. — Femme de 36 ans. Trois accouchements, pas de fausse couche. Plaque de leucoplasie sur la lèvre antérieure. Réaction de Wassermann négative.

CAS 3. — Femme de 36 ans. Fille publique. Pas d'accouchement, pas d'avortement. On note une leucorrhée ancienne d'origine gonococcique. La réaction de Wassermann est positive.

Sur la lèvre inférieure du col, on note un petit point blanc de 3 millimètres de diamètre. L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'une leucoplasie.

CAS 4. — Femme de 29 ans. Pas d'accouchement, pas d'avortement. La femme vient consulter pour une annexite. Sur la lèvre antérieure, cadran droit, on note alors à l'examen une plaque leucoplasique d'un centimètre de diamètre.

CAS 5. — Cette observation a trait à une femme d'une trentaine d'années, dont on découvrit sur le col utérin une zone suspecte siégeant sur la lèvre inférieure. La biopsie fut pratiquée et montra qu'on avait affaire à une leucoplasie carcinomateuse. B. W. négatif.

CAS 6. — 31 ans. Un accouchement. Une métrite d'origine gonococcique. B. W. négatif.

Large plaque leucoplasique intéressant toute la lèvre inférieure et une partie de la lèvre supérieure dans son cadran gauche. L'examen histologique a montré qu'il s'agissait d'une leucoplasie carcinomateuse avec envahissement du tissu conjonctif.

OBSERVATION XXI

(A.-OU. LANDESMANN et A.-S. EINOCH. — Sur la leucoplasie de la portion vaginale du col et sur son rapport avec le cancer. — *Roussky Vestnik Dermatologii*, t. VII, 1929, p. 52.)

Il s'agit d'une femme, infectée de syphilis par son mari, lorsqu'elle avait 24 ans. La malade s'est assez régulièrement traitée pendant les trois premières années de son affection. Plus tard, elle a contracté une blennorrhagie. Le traitement spécifique ne fut suivi que d'une façon insuffisante et irrégulière.

A présent, la malade présente un tabès au début et une blennorrhagie chronique.

Au spéculum, on constate, sur la lèvre postérieure, un placard blanchâtre gros comme un pois. Au cours de l'observation prolongée de la malade, qui a refusé tout traitement spécifique et ne suivait qu'irrégulièrement un traitement antigonococcique, les auteurs constatèrent la formation de plusieurs nouvelles plaques blanchâtres, irrégulières, polies, tantôt surélevées, tantôt ne s'élevant pas au-dessus du niveau de la muqueuse. L'aspect de ces plaques, sauf la première en date, subissait parfois des variations de forme, de contour, de grandeur.

Le tableau histologique montrait non seulement une leucoplasie avec son acanthose, son hyperkératose et sa couche granuleuse à éléidium, mais aussi un état précancéreux, que les auteurs purent même considérer comme un épithélioma.

OBSERVATION XXII

(Recueillie dans le service de M. le Professeur HAMANT et due à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé CHALNOT.)

Il s'agit d'une femme âgée de 45 ans qui vint à l'Hôpital Central en 1932. Réglée à 15 ans et toujours régulièrement, on ne note rien de particulier dans ses antécédents.

Elle entre à l'hôpital parce que depuis un an et demi elle a des pertes blanches, et souffre de temps en temps de douleurs dans le bas-ventre.

A l'examen, le ventre est souple et la palpation révèle quelques douleurs, d'ailleurs mal localisées dans toute la partie inférieure de l'abdomen.

Au toucher, le col est gros et dévié à gauche. Les culs-de-sac sont libres, l'utérus paraît légèrement augmenté de volume.

On pratique un examen colposcopique et, avec un grossissement de dix diamètres, on voit très nettement quatre plaques blanches nacrées. Ces plaques, qui étaient invisibles à l'œil nu, siègent sur la lèvre inférieure du col, quadrant gauche. La plus grosse a 3 ou 4 millimètres de diamètre environ, la plus petite à peine un millimètre.

On pratique une biopsie et la coupe est examinée au microscope.

Examen histologique. — Faible grossissement. L'épithélium laisse aisément distinguer plusieurs couches ; de la superficie vers la profondeur, on trouve en effet :

- une couche cornée parfaitement développée ;
- une zone granuleuse à éléidine ;
- une couche épaisse, contenant de très nombreuses papilles et qui constitue la couche de Malpighi ;
- une couche basale à limite nette.

Fort grossissement. La couche cornée forme une bande

très régulière de 40 μ d'épaisseur. Elle est formée de lames striées et disposées parallèlement à la surface. La couche la plus superficielle, très fortement colorée, s'exfolie par place sous forme de petits lambeaux.

La zone d'éléidine est parfaitement visible. Elle est formée de 4 à 5 couches de cellules orientées parallèlement à la surface. Le cytoplasma est bourré de grains d'éléidine et de kératohyaline.

Le corps muqueux de Malpighi est notablement hypertrophié, les bourgeons papillaires sont très développés et nombreux. Tous ont conservé leur membrane basale intacte. Dans toute cette région, on trouve de nombreux leucocytes. La couche basale est formée d'éléments cubiques ; les limites sont peu précises, les noyaux sont fortement colorés. Nulle part cette couche germinative n'est rompue, la limite entre le chorion et l'épithélium est sinueuse mais parfaitement intacte. Le chorion est formé de fibres élastiques plus ou moins dissociées. Il est le siège d'une infiltration leucocytaire copieuse. Les glandes sont nombreuses, plusieurs d'entre elles sont déformées. La structure des vaisseaux est normale.

Nulle part on ne note d'infiltration épithéliale du chorion, pas plus d'ailleurs que des monstruosité cellulaires. Il s'agit en somme d'une leucoplasie typique (kératose, éléidinose, hyperacanthose) sans infiltration du tissu conjonctif.

Bien que l'examen histologique ne révélât aucun aspect suspect de malignité et aucune menace immédiate de transformation cancéreuse, cette leucoplasie fut traitée par amputation du col.

Après section des deux commissures, l'épithélium suspect fut largement supprimé, en amputant encore plus haut la portion charnue et la muqueuse interne du col. L'épithélium externe, conservé suffisamment mince, a été rabattu sur la tranche et suturé à l'orifice interne par une série de points au catgut très fin monté sur aiguille courbe. Quinze jours

après l'intervention, l'aspect du col était parfaitement normal.

Pour les deux autres observations personnelles que nous avons résumées au cours de notre travail, nous renvoyons le lecteur aux pages 29 et 50.

II

LEUCOPLASIE DE LA PORTION CERVICALE DU COL UTERIN

OBSERVATION I (*résumée*)

(ZELLER. — Zeitschrift für Heilkunde, 1885, Bd XI.)

Femme G..., âgée de 67 ans, morte de phtisie à l'hôpital de Breslau. On n'a pas de renseignements sur son passé génital.

A l'autopsie, on put constater les faits suivants :

Trompe et ovaire gauches entourés d'adhérences anciennes, atrophies, ovaire droit également très atrophie, contenant un kyste du volume d'une noisette. Utérus long de 4 cm. 3/4, large de 4 centimètres. La paroi utérine est épaisse, mesurant un demi-centimètre, rougeâtre, elle est difficile à couper avec de nombreux vaisseaux béants, jaunes-blanchâtres, à parois épaisses. Le col, largement béant, se con-

tinue avec le vagin. Il mesure 18 millimètres de long. L'orifice interne est également peu marqué. La cavité du corps mesure un centimètre et demi et présente à son extrémité supérieure un prolongement en forme de massue et soutenant de petites fossettes demi-circulaires ayant les dimensions d'une tête d'épingle ou d'un grain de chènevis.

Toutes ces fossettes sont emplies d'une masse jaunâtre, lisse, déchiquetée, qui se laisse facilement énucléer de ces fossettes dont elle garde la forme. Une fois cette masse enlevée, on trouve au fond de chaque fossette une sorte de couche membraneuse compacte, adhérant intimement aux tissus sous-jacents. Cette membrane paraît légèrement rougeâtre et son épaisseur est d'environ un demi-millimètre. Lorsqu'on enlève cette membrane, on découvre la muqueuse qui est d'un rouge plus faible, plus fortement injectée par place.

La cavité cervicale présente un aspect analogue et est remplie par des masses rappelant une bouillie de cholestiatome. Ici également on trouve la muqueuse tapissée d'une couche membraneuse, au-dessous de laquelle la muqueuse est lisse, rosée.

De même sur la surface de la muqueuse vaginale qui est parfaitement lisse, on peut enlever par place une membrane fine, blanc-jaunâtre, qui se continue directement avec la membrane qui tapisse le col.

Examen histologique. — La couche la plus profonde du revêtement épithélial est constituée par une assise de cellules cylindriques étroites, parfois conoïdes. Entre ces cellules viennent s'intercaler de nombreux éléments de remplacement. Cette assise cellulaire est surmontée par une série de couches de cellules un peu moins volumineuses, très irrégulièrement disposées et qui sont d'autant plus volumineuses qu'elles sont plus superficielles. C'est ainsi que l'on rencontre des cellules arrondies, cubiques ou polyédrique, plus volumineuses que les cellules cylindriques profondes. Vient ensuite une

mince couche de cellules aplaties, mais dont le noyau est encore conservé.

Puis on voit se détacher nettement une couche épaisse et ondulée formée de grandes cellules tout à fait aplaties, dépourvues de noyaux et dont les limites se laissent difficilement distinguer.

Les caractères de ces cellules, l'absence de noyaux, l'extrême réfringence du corps protoplasmique, la coloration jaune intense qu'elles prennent sur les coupes traitées par le picro-carmin, montrent à l'évidence qu'il s'agit de cellules kératinisées.

La couche superficielle présente une striation très nette. De la surface se détachent des lambeaux épithéliaux épais de plusieurs couches cellulaires.

Bien que la pièce fût conservée dans l'alcool depuis plusieurs années, il fut impossible de constater avec certitude la présence d'éléidine ; cette substance se colorait seulement par le picro-carmin, d'une manière moins intense que normalement.

La disposition histologique était identique au niveau du corps et au niveau du col.

OBSERVATION II (*résumée*)

(OSCAR PIERING (1887). — Intschrift für Heilkunde 1887, B. 8, p. 335.)

Il s'agit d'une femme de 54 ans (ménopause depuis huit ans) ayant subi l'hystérectomie vaginale pour cancer du col.

A l'examen macroscopique, on trouva sur la paroi antérieure du fond et du segment supérieur du corps de l'utérus

une tumeur du volume d'une noix ayant envahi la muqueuse et les couches internes de la musculieuse.

A la coupe, cette tumeur présente l'aspect d'un cancer épidermique type. Au-dessous de cette tumeur, au niveau de l'orifice interne, se trouvait une autre tumeur du volume d'une noisette, ayant envahi la muqueuse et présentant à la coupe le même aspect que la tumeur précédente.

La muqueuse du fond de l'utérus et du corps, légèrement épaissie, est rouge et présente de nombreux épaississements épidermiques surélevés ; de même dans le col, on remarque sur la muqueuse pâle et légèrement hypertrophiée, des épaississements analogues de couleur blanchâtre. L'orifice externe du col présente des brides cicatricielles. La lèvre postérieure du col porte une ulcération cancéreuse.

Examen histologique. — Les deux tumeurs présentent l'aspect caractéristique d'un E. O. A. pavimenteux.

La muqueuse du corps de l'utérus est formée par une couche continue d'épithélium pavimenteux stratifié, formé de cellules claires avec un noyau ovalaire. On ne retrouve en aucun point le revêtement normal cylindrique et cilié.

Les petites venucosités blanchâtres qui parsemaient la muqueuse utérine apparaissent formées par une couche épaisse d'épithélium pavimenteux dont les assises superficielles sont complètement kératinisées. Il s'est produit à ce niveau une multiplication cellulaire très accentuée.

Un certain nombre de cellules des couches moyennes renfermaient des granulations d'éléidine ; au voisinage de ces plaques, le stroma était infiltré de leucocytes et les vaisseaux étaient dilatés.

Au niveau du col, on constate les lésions suivantes : l'épithélium pavimenteux qui tapisse le museau de tanche s'aminçoit au niveau de l'orifice externe, puis s'épaissit à nouveau au niveau du canal cervical. Cette couche va en s'aminçant à mesure qu'on se rapproche de la cavité utérine. De la face profonde de la muqueuse partent de petits prolon-

gements épithéliomateux qui pénètrent dans le muscle plus ou moins profondément ; on trouve au niveau de quelques-uns d'entre eux des ébauches de globes épidermiques.

OBSERVATION III (résumée)

(EMANUEL. — Ueber einen weiteren Fall von Horn Krebs des Uterus Körpers. — *Zeitsch. f. Gebur. u. Gynäk.*, 1895, p. 477.)

Femme âgée de 44 ans. Laparatomie pour tumeur de l'ovaire il y a dix ans. Leucorrhée intense et douleurs pelviennes. On fait le diagnostic de cancer du col. Hystérectomie.

Examen macroscopique. — L'utérus est augmenté de volume. A la section de l'utérus, on constate que le cancer avait envahi non seulement le col, mais aussi la cavité du corps. La muqueuse du corps de l'utérus présente un aspect particulier ; ce qui frappe surtout, c'est la coloration spéciale blanchâtre, d'un blanc mat, de la muqueuse, ce qui laisse soupçonner qu'il s'agit d'une formation d'épithélium plat dans la cavité utérine.

Lorsqu'on l'examine de près, on constate que la muqueuse n'est plus, comme d'habitude, plate, mais qu'elle présente de petites plaques surélevées qui conduisent dans le néoplasme cervical. Celui-ci remplit le canal cervical en entier ; il n'est désagrégé que par places, partout ailleurs il présente le même aspect blanchâtre que l'on a pu constater dans le corps de l'utérus.

L'examen histologique montra la présence d'épithélium pavimenteux sur toute l'étendue de la muqueuse utérine.

OBSERVATION IV (*résumée en partie*)

(JAYLE et BENDER. — Leucoplasie intéressant la muqueuse des culs-de-sac vaginaux. Cancer du col de l'utérus. Leucoplasie de la muqueuse du canal cervical, qui n'était pas détruite par l'épithélium et d'une partie de la muqueuse du corps. — *Revue de Gynécologie et de Chirurgie abdominale*, 1909.)

Femme E..., 62 ans, mariée à 36 ans. A eu quatre enfants. Accouchements normaux à terme ; le premier à 37 ans, le deuxième à 39 ans, le troisième à 41 ans, le quatrième à 45 ans. Réglée tardivement à 20 ans après avoir subi un traitement médical. Règles jamais régulières, présentant des retards de plusieurs mois. Ménopause à l'âge de 52 ans.

La malade a commencé à perdre en blanc après son dernier accouchement. Les pertes ont augmenté depuis cinq ou six ans. ; le diagnostic de métrite a été alors porté. Depuis quatre à cinq mois, les pertes sont devenues encore plus abondantes et fétides. Depuis deux ou trois mois, à la suite de négligence de soins, la fétidité est devenue extrême. Il y a quatre mois, le diagnostic de leucoplasie vaginale a été porté.

Examen physique (25 mars 1909). — Il s'agit d'une femme très robuste, dont le poids est de 95 kilos. L'état général est bon. Il n'existe pas de douleurs et la malade se plaint uniquement de pertes fétides.

Examen gynécologique. — La vulve et la face interne des cuisses sont fortement pigmentées comme s'il s'agissait d'une mulâtresse.

L'orifice vulvaire est large et laisse échapper un liquide sanieux extrêmement fétide. On suppose qu'il s'agit d'un E. O. A. profond. Au toucher, on ne trouve aucun signe d'épithélioma du col.

Le fond du vagin est rétréci, en particulier par une bride en forme de croissant qui occupe tout le cul-de-sac postérieur et dont le bord tranchant est si près de la paroi antérieure qu'ainsi se trouve formé une sorte d'orifice qu'on pourrait prendre pour l'orifice du col, mais qui ne l'est pas. En effet, l'extrémité digitale passe à travers cet orifice et sent derrière lui un col très atrophié. Toute cette région donne au toucher l'impression de rugosité et plus particulièrement en un point où on sent un noyau dur, crétaé, irrégulier, de très petites dimensions ; ce noyau se trouve à droite, au niveau d'un point où la sensation de rugosité est la plus manifeste. En combinant le toucher au palper, on trouve le corps de l'utérus, en avant, petit et mobile.

Au spéculum, on reconnaît la disposition générale du fond du vagin sentie au toucher ; on retrouve le repli falci-forme, l'orifice vaginal formé par ce repli avec la paroi antérieure ; on peut avec quelque difficulté déprimer ce repli et on voit alors un autre orifice qu'on prend pour l'orifice utérin. Un hystéromètre pénètre dans cet orifice, se dirige en avant et arrive à environ 6 à 7 centimètres de profondeur. Toute la région du fond du vagin présente une couleur blanchâtre avec des plaques d'aspect leucoplasique très net, d'un blanc mat, paraissant épaisses, en taches de bougie.

Diagnostic. — Le diagnostic de leucoplasie compliquant une métrite paraît probable ; rien ne permet de faire le diagnostic d'E. O. A. du col et c'est plutôt à un E. O. A. du corps qu'on songerait.

Sous l'influence d'un traitement antiseptique, la fétidité disparaît, mais elle revient dès qu'on cesse le traitement.

Le 2 mai 1909, curettage, on fait le diagnostic E. O. A. du corps utérin ayant envahi l'isthme et la cavité cervicale du col.

15 mai 1909 : hystérectomie abdominale totale.

Examen des pièces. — Le col est très allongé, dégénéré en E. O. A. et surmonté d'un corps de dimensions normales.

A la coupe, la muqueuse corporelle est d'aspect normal, sauf au niveau de sa face postérieure, où elle est leucoplasique sur environ un tiers. La muqueuse cervicale est recouverte d'une sorte d'enduit blanchâtre leucoplasique, dont la limite supérieure s'arrête par un rebord à longues dentelures au niveau de l'orifice interne ; cet enduit est adhérent.

La lèvre postérieure du col est le siège de l'E. O. A. qui a respecté la cavité cervicale. Il semble donc que la dégénérescence cancéreuse ait débuté sur la lèvre postérieure du col au niveau des plaques leucoplasiques constatées sur le vagin. L'aspect déchiqueté de l'ulcération cancéreuse est celui de tous les E. O. A. ; mais il n'en est pas de même de la coloration ; en maintes places, les végétations épithéliomateuses présentent une teinte blanchâtre comme leucoplasique qui attire l'attention.

Examen histologique (BENDER). — A porté sur plusieurs fragments :

1° Coupe d'un fragment prélevé au niveau du canal cervical. En examinant les coupes à un faible grossissement, on constate que, sur toute leur étendue, l'épithélium cylindrique est remplacé par un épithélium pavimenteux. Cet épithélium est hypertrophié et forme une couche épaisse avec des bourgeons interpapillaires volumineux et inégaux. Les assises superposées sont plus ou moins kératinisées et il existe, en certains points, une couche cornée compacte dont l'épaisseur atteint le quart de celle de la bordure épithéliale.

A un plus fort grossissement, on constate que la couche génératrice est assez régulière et formée de cellules cylindro-cubiques dont le noyau ovalaire se colore énergiquement. Les cellules du corps de Malpighi formant un nombre variable d'assises, suivant le volume des bourgeons épithéliaux, apparaissent, en certains points nettement crénelées. Mais ces cellules s'aplatissent et se kératinisent rapidement, tout en conservant leur noyau à mesure qu'on se rapproche de la surface. Il n'existait point de couche granuleuse et on ne

trouvait une couche cornée véritable qu'en certains points limités.

Le derme est dense, compact, richement infiltré de leucocytes. On y trouve un grand nombre de glands déformés et dilatés dont l'épithélium est cylindrique ou plus ou moins aplati. Quelques glandes s'ouvrent directement à la surface en plein épithélium pavimenteux. Par suite de l'étalement et de l'aplatissement de ces glandes, l'épithélium pavimenteux se trouve sur de petites surfaces interrompu par des îlots d'épithélium cylindriques.

2° Coupe d'un fragment prélevé au niveau de la face postérieure du corps à l'union de la plaque leucoplasique avec la muqueuse restée saine.

L'épithélium pavimenteux forme à ce niveau une couche beaucoup moins épaisse que dans le canal cervical. La couche basale composée de cellules cubiques suit une ligne assez régulièrement parallèle à la surface. Les cellules sous-jacentes sont aplaties et kératinisées. L'épaisseur de l'épithélium pavimenteux va diminuant graduellement à mesure qu'on se rapproche du fond de l'utérus. Cet épithélium se réduit progressivement à trois ou quatre assises de cellules, puis il s'interrompt brusquement et se trouve remplacé par l'épithélium utérin normal, formé d'une seule couche de cellules cylindriques ciliées.

Le derme est fortement sclérosé. Il contient un grand nombre de glandes dont la plupart forment des cavités allongées parallèlement à la surface. Un certain nombre de ces glandes sont transformées en des kystes volumineux à épithélium aplati qui déterminent en certains points des bosselures à la surface de la muqueuse.

CONCLUSIONS

I. — Les leucoplasies du col utérin sont beaucoup plus fréquentes que ne le montrent les observations éparses de la littérature médicale.

Soigneusement et systématiquement recherchées, surtout chez les femmes atteintes de métrite chronique, on peut les dépister deux fois sur cent femmes examinées.

II. — Les modifications histologiques qui caractérisent cette affection sont aussi bien définies que celles des leucoplasies buccale ou vulvaire. On y trouve réunis à un degré variable :

kératose,
éléidinose,
hyperacanthose,
feutrage du derme.

Dans les leucoplasies dites « carcinomateuses », ces altérations sont très accusées et l'examen histologique révèle un aspect nettement malin.

III. — La leucoplasie de la portion cervicale du col est caractérisée par ces mêmes altérations ; elle ne peut se produire que si, par un mécanisme quelconque, il y a substitution d'un épithélium pavimenteux à l'épithélium cylindrique normal.

IV. — Au point de vue étiologique, il faut distinguer les :

leucoplasies syphilitiques (25 % des cas),
leucoplasies idiopathiques.

Ces dernières sont dues le plus fréquemment à des irritations chroniques (sécrétions des cervicites chroniques, cautérisation, abus de lavages avec antiseptiques forts).

V. — La leucoplasie du col peut conduire au cancer (75 à 80 % des cas). Lésion précancéreuse, la leucoplasie acquiert par ce fait même une importance capitale. Il est probable qu'un tel processus joue un rôle essentiel dans la pathogénie d'un grand nombre de néoplasmes utérins.

VI. — Toute leucoplasie diagnostiquée doit être considérée comme suspecte et enlevée chirurgicalement, soit par excision, ou mieux par amputation du col.

BIBLIOGRAPHIE

Langue française

- AUDRY. — Sur la fréquence et l'importance de la syphilis utérine. — *Paris Médical*, 1926, n° 41, p. 277.
- BARTHÉLEMY. — Leucoplasie et syphilis. — *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1903.
- BERTRAND. — Leucoplasie du col. Epithélioma consécutif. — *Journal Médical Paris*, 1907, p. 282.
- BEX. — Leucoplasie et cancroïde de la muqueuse vulvo-vaginale. — *Thèse*, Paris 1887.
- CHALNOT. — Prophylaxie du cancer du col utérin. Dépistage et diagnostic précoces. — *Thèse*, Nancy 1931.
- LARRICARÈRE. — Epithélioma en surface des muqueuses leucoplasiques. — *Thèse*, Paris 1908-1909, n° 212.
- DARRIER. — Leucoplasie et cancer. — *Presse Médicale*, 1903, p. 549.
- ETCHEVERRY. — Syphilis et cancer. — *Annales de dermatologie et de syphiligraphie*, 1904, p. 797.
- FAURE (J.-L.) et SIREDEY. — Traité de gynécologie médico-chirurgicale. — 4^e édition, Doin, Paris, 1928.
- FORGUE et MASSABUAN. — Gynécologie. In traité Le Dentu et Delbet. — Baillière, 1916.
- GORIS. — Cancer et inflammation. — *Annales de la Société belge de chirurgie*, Bruxelles, 1899.
- HAMANT et CHALNOT. — Les leucoplasies du col utérin. — *Bull. de Soc. d'obst. et gyn. de Paris*, avril 1932, p. 304.
- HOTMANN DE VILLIERS et THÉRÈSE. — Une forme peu commune d'altération épithéliale du col de l'utérus. —

- (II^e Congrès intern. de Gynécologie et Obstétrique, Genève, 1896). — *Gynécologie*, 2^e vol., p. 225.
- HORAND. — Syphilis et cancer. — *Thèse*, Lyon 1907.
- JAYLE et BENDER. — Leucoplasie de la vulve, du vagin et de l'utérus. — *Revue de Gynécologie et de Chirurgie abdominale*, 10 décembre 1909.
- JAYLE et BENDER. — La leucoplasie utérine. — *Presse Médicale*, avril 1906, n° 32.
- LABADIE-LAGRAVE. — *Traité de gynécologie médico-chirurgicale*. — 1898.
- LACAPÈRE. — De la leucoplasie. — *Archives générales de médecine*, avril 1905.
- LE DENTU. — Des rapports de la leucokératose avec l'épithélioma. — *Congrès de Chirurgie*, Lyon, 1894, p. 78.
- LEGRAIN. — Contribution à l'étude de la syphilis utérine. — *Annales des maladies des organes génito-urinaires*, 1898, p. 358.
- LELOIR. — Recherches sur l'anatomie pathologique et la nature de la leucoplasie buccale. — *Archives de physiologie*, p. 86, 1887. — *Bulletin de la Société anatomique*, 7 déc. 1887. — *Comptes rendus de l'Institut de France*, 6 juin 1887.
- LETULLE et JAYLE. — Leucoplasie du col de l'utérus. — *Société anatomique de Paris*, février 1909.
- MANTILLA. — Leucoplasie et cancer. — *Thèse*, Paris 1901, n° 324.
- MÉRIEL (P.). — Leucoplasie sursyphilitique de l'utérus et cancer. — *Annales de dermatologie et syphiligraphie*, août-septembre 1927, p. 489.
- MÉNÉTRIER (P.). — Cancer, formes et variétés, leur traitement. — *In nouveau traité de médecine et de thérapeutique*.
- MÉNÉTRIER (P.) et TOURRAINE (A.). — Syphilis et cancer. — Doin, Paris 1932.
- MONTEL. — Cervicite chronique et cancer. — *Thèse*, Lyon 1929, n° 34.

- PICHEVIN. — Discussion à propos de la communication de MM. Hotmann de Villiers et Thérèse. — *Congrès de Genève*, 1896. *Semaine gyn.* 1896, p. 301.
- PICHEVIN et PETIT (A.). — De la leucoplasie vulvo-vaginale. — *Comptes rendus du II^e Congrès international de gynécologie et obst. de Genève*, 1896, vol. II, p. 137.
- PICHEVIN et PETIT (A.). — Leucoplasie vulvo-vaginale. — *Semaine gyn.* 1897, n^{os} 33, 34, 35, 36.
- PUIFFE (DE), MAGONDEAU (DE). — Contribution à l'étude de la leucokératose vulvo-vaginale. — *Thèse*, Paris 1897.
- PERRIN. — Utilité de l'intervention chirurgicale précoce dans les leucokératoses de la bouche et de la vulve. — *Congrès de Dermatologie*, 1889. — *Annales de Dermat.*, 1891, p. 825. — *Marseille Médical*, 1892, p. 749.
- RECLUS. — Les épithéliomas en surface des muqueuses leucoplasiques. — *Presse Médicale*, 1905, p. 777.
- RIVOOLEN. — Contribution à l'étude de la syphilis primaire et secondaire du col utérin. — *Thèse*, Bordeaux 1922.
- ROBINEAU. — Contribution à l'étude de la syphilis utérine. — *Congrès de Gyn. et Péd.*, Rouen 1904.
- ROTH. — Contribution au diagnostic précoce du cancer de l'utérus. — *Gyn. et Obst.*, novembre 1929, p. 629.
- RUBENOVITCH (M^{me}). — Contribution à l'étude de la leucoplasie de l'utérus. — *Thèse*, Paris 1909-1910, n^o 207.
- SERGENT. — La leucoplasie bucco-linguale. — *Journ. des Praticiens*, 1909.
- SUQUET. — Cancer du col de l'utérus et syphilis. — *Thèse*, Toulouse 1922.
- TAPIE. — Leucoplasie du col utérin et du vagin. — *Arch. médicales de Toulouse. Soc. Chir.*, p. 18.
- TOURRAINE. — Rôle de la syphilis dans le cancer du col. — *Paris Médical*, mars 1932.
- VASILIU (Ilie). — Essai de caractérisation cinétique des stades précancéreux. (Etude des cancers du col utérin). — *Bull. du cancer*, 1922, p. 395.

- VERDALLE. — La leucoplasie du col utérin et ses rapports probables avec la syphilis et l'épithélioma. — *Bull. Soc. Médic. Hôpitaux de Paris*, 22 mars 1903.

Langue allemande

- EMANUEL. — Ueber einen weiteren Fall von Horn Krebs des Uterus Körpers. — *Zeitschrift für Geburtshulf und Gynäkologie*, 1895, p. 477.
- ESSER (M.). — Ueber das Tiefenwachstum bei Portiolenkoplakien. — *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 1928, p. 602.
- ESSER (M.). — Ein Fall von Leukoplakia der Gebärmutterportio. — *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 1928, p. 469.
- FISCHEL (W.). — Die Erosion und das Ektropion. — *Zentralblatt für gynäkologie*, 1880.
- FRANQUE (O. Von). — Leukoplakie und präcanceröse Veränderung des Plattenepithels. — *Zentr. f. gyn.*, 1927, p. 898.
- FRANQUE (O. Von). — Die Frühdiagnose der genitalkrebse der Frauen. — *Med. Kl.*, 1931, n° 14.
- GUSZMANN. — Syphilis des organes génitaux de la femme. — *Handb. d. Haut. O. Geschlechtskrankh. v. Jadasohn*, XVI, t. I, p. 417. Springer, Berlin, 1930.
- HASELHORST (G.). — Zur Frage des Wesens der portiolenkoplakien. — *Ztschr. f. geburtsh. u. gynäk.*, 1930, p. 526.
- HASELHORST (G.). — Portioleukoplakie und Karzinom. — *Ztschr. f. Gebudtsh. u. gynäk.*, 1931-1932, p. 622.
- HINSELMANN. — Zur Kenntis der präcancerösen Veränderungen der Portio. — *Zentralbl. f. gyn.*, 9 avril 1927, p. 901.
- HINSELMANN. — Ein Fall von Leukoplakie der Portio. — *München. med. wochensch.*, 18 nov. 1927, p. 1958.

- HINSELMANN. — Ueber die Methodik der Diagnose der Portioleukoplakien. — *Zentralbl. f. gynäk.*, 10 déc. 1927, p. 3162.
- HINSELMANN. — Ueber Portioleukoplakie. — *Wien. Klin. Wochens.*, 12 avril 1928, p. 515.
- HINSELMANN. — Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der Leukoplakien der Portio. — *Deutsche Med. woch.*, 15 fév. 1928, p. 992. — *Monatschr. f. gebursth. u. gyn.*, mai 1928, p. 41.
- HINSELMANN. — Weiteres zur diagnose der Portioleukoplakien. — *Zentralbl. f. gynäk.*, juin 1928, p. 1373.
- HINSELMANN. — Die Gefelderte Portio. — *Monatschr. f. gebursth. u. gyn.*, juin 1928, p. 214.
- HINSELMANN. — Die klinische Frühdiagnose des Portiokarzinoms. — *Zentralbl. f. gyn.*, 1928, p. 2797.
- HINSELMANN. — Zwei Fälle mit kolposkopisch bemerkter, aber nicht diagnostizierten Leukoplakien der Portio. — *Zentralb. f. gynäk.*, 7 juillet 1928, p. 1698.
- HINSELMANN. — Karzinomatöse Portioleukoplakie. — *Monatschr. f. gebursth. u. gynäk.*, sept. 1928, p. 23.
- HINSELMANN. — Makroskopische oder kolposkopische Diagnose der Portioleukoplakien. — *München. med. Wochen.*, octobre 1928, p. 1714.
- HINSELMANN. — Der Bau und die Entwicklung der papillären Leukoplakien und ihre Bedeutung für die Ätiologie der Leukoplakien. — *München. med. Wochen.*, nov. 1928, p. 2063.
- HINSELMANN. — Ueber die grösse der Portioleukoplakien. — *Zentralbl. f. gynäk.*, novembre 1928, p. 2828.
- HINSELMANN. — Die Leistungsfähigkeit der Kolposkopie. — *Klin. Wochr.*, 1928, n° 25.
- HINSELMANN. — Ein weiterer Fall von syphilitischer Veräuderung der Portio. — *Zent. f. gyn.*, 1928, p. 412.
- HINSELMANN. — Zur klinischen diagnose und histologie der luetischen Plaques der Portio. — *Zent. f. gyn.*, 1928, p. 282.

- HINSELMANN. — Weiterer Beitrag zur Klinischen diagnose des atypischen epithels am Muttermund. — *Zeitsh. geb. u. gynäk.*, 1929, p. 163.
- HINSELMANN. — Singuläre Karzinomatöse Scheidenleukoplakie und ihre Bedeutung für die Leukoplakie frage und die Frühdiagnose, Therapie und Genese sehr junger Scheidenkarzinome. — *Zeitsh. f. Gebr. u. gynäk.*, 1930, p. 216.
- HINSELMANN. — Der Papillenindex der leukoplakischen Bezirke 1. der Portioschleimhaut. — *Zeitsch. f. Gebur. u. gynäk.*, 1930, p. 43.
- HINSELMANN. — Zur Frage der Frühdiagnose des Portiokarzinoms anlässlich der Ausführungen von Kermayer im Halban-Seitz Bd. IV, 1927. — *Zentralb. f. gynäk.*, 1928, p. 168.
- HINSELMANN. — Der Bindegewebsindex der Leukoplakien II^a, III^b, und anhangsweise einiger junger Karzinome unbekannter Genese. — *Ztsch. f. geburst. u. gynäk.*, 1930, p. 469.
- HINSELMANN. — Beitrag zur Ordnung und Ableitung der Leukoplakien des weiblichen, Genitaltrakts. — *Zeit. f. geb. u. gynäk.*, 1931, p. 142.
- HINSELMANN. — Ueber die Prophylaxie des Portiokarzinoms nach Bossi-Spirito. — *Zentralb. f. gynäk.*, nov. 1931, n° 47.
- HINSELMANN, ESSER (M.). — Erzeugung von Portioleukoplakien durch Probeexzision in zwei Fällen. — *Zent. f. gynäk.*, 17 mars 1928, p. 686.
- HINSELMANN, FRAU JACOBSEN-LORENZEN. — Untersuchungen über die Subepitheliale Infiltration und den Perigrations index der Portioleukoplakien als gradmesser der Abwehrreaktion. — *Zrschr. f. Gebur. u. Gynäk.*, 1931, p. 516.
- KOLEGAPEW (G.-A.). — Etiologie and Malignant degeneration of leukoplakias of portio vaginalis. — *Monatschr. f. geb. u. gynäk.*, janv. 1933, p. 166.

- ROGGÉ (H.). — Leukoplakie, karzinome der Portio. — *Med. Welt.*, 11 mai 1929, p. 685.
- ROGGÉ (H.). — Die Bedeutung und Schnierigkeit der Leukoplakie diagnose an der Portio. — *Zentr. f. gynäk.*, 8 mars 1930, p. 594.
- ROGGÉ (H.). — Die Rezidivdivfähigkeit der Leukoplakicerkraukung an der Portio. — *Zent. f. gynäk.*, 1931, p. 2219.
- SCHILLER (W.). — Die Bedeutung der kolposkopie und der Iodjinselung für die Diagnose des Gebärmutterhalskrebsses. — *Wien. med. Woch.*, sept. 1931, p. 1172.
- SCHILLER (W.). — Die Fruediagnose des Karzinoms des Weiblichen geschlechtsorgane. — *Wien. Klin. Wochen.*, 1931, n° 49.
- SCHILLER (W.). — Zur histologischen Frühdiagnose des Portiokarzinoms. — *Zentralb. f. gyn.*, 1928, p. 1562.
- SCHILLER (W.). — Ueber Frühstadien des Portiokarzinoms und ihre diagnose. — *Arch. f. gynäk.*, 1928, Bd. CXXXIII Hft. 2.
- SCHWIMMER. — Leucoplakia buccolis. — *Viertel. f. Dermat. o. syph.*, 1877.
- WINTER (G.). — Ueber die Frühdiagnose des uteruskrebses. — *Berl. Klin. Woch.*, 1891, n° 33.

Langue anglaise

- CULLEN. — Leucoplakia of the cervix uteri. — *Johns Hoskins Hosp., Bull.* 33 : 221, 1932.
- ESPÉRANCE (L'). — Leucoplakia. — *Am. g. obst. and. gyn.*, 8, 461, 1924.
- FLUMMANN. — Epidermisation du col utérin et ses rapports avec le cancer. — *Am. g. obst. and gyn.*, Saint-Louis, 1928, p. 1.

- GELHOM (G.). — Syphilis of the cervix. — *The Journ. of the Am. Ass. Saint-Louis*, vol. LXXXVII, n° 22, 1925.
- HUGGINS. — Les états précancéreux du col utérin. — *Am. journ. of obst. and gyn.*, 1922, p. 552.
- KRETSCHNER (O.-S.). — Leucoplakia of uterine cervix. — *Am. journ. obst. and gyn.*, 1932, p. 885.
- MARTZLOFF (K.-H.). — Leucoplakio of cervix uteri ; manifestation of early malignant change. — *Johns Hoskins Hosp. Bull.* 33, 1922, p. 221. — *Am. Journ. obst. and gyn.*, 1932, p. 57.
- SMYTHE. — Le traitement de l'érosion cervicale avec des références sur le précancer. — *Bristol med. ch.*, 1926, p. 156.
- RIES (E.). — Unpublished paper presented before the North Pacific Surgical Society, 5 décembre 1930.
- RIES (E.). — Erosion, leucoplakia and colposcope in relation to carcinoma of cervix. — *Am. Journ. obst. and gyn.*, 1932, p. 393.
-
- COLOMBINO (C.). — Diagnostic précoce du cancer utérin et colposcopie. — *Clinica obstetrica*, Rome, 1928, p. 903.
- FRANCESCHINI (G.). — Sur l'origine syphilitique de certains cancers de l'utérus. — *Clinica obstetrica*, Rome, 1906.
- LANDESMANN (A.-Ou) et EINOCH (A.-S.). — Sur la leucoplasie de la portion vaginale de l'utérus et sur son rapport avec le cancer. — *Roussky Vestnik Dermatologii*, t. VII, 1929, n° 1, p. 52.
- MUKAI. — Deux cas de leucoplasie vulvaire. — *Acta Dermatologica (Kyoto)*, t. XV, n° 2, 1930, p. 165.
- PUENTE (José-J.). — Sifilis de cuello de utero. — *Boletín de la Sociedad de obstetrica y ginecologia*, t. IX, n° 6, 1930, p. 124.
- SNOO (K. DE). — Leucoplakia and cancer of uterus. — *Nederl. tidschr. v. geneesk.*, 14 mars 1931, p. 1286.
-

TABLE DES MATIERES

Introduction.	5
Plan	7
Historique.	9
Anatomie pathologique macroscopique	15
Anatomie pathologique microscopique	23
Etiologie et pathogénie	35
Rapports de la leucoplasie avec le cancer	47
Symptomatologie et diagnostic	59
Marche et pronostic — Traitement	67
Observations	73
Conclusions	111
Bibliographie	113

Vu :

Nancy, le 3 Mars 1934.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
HAMANT.

Vu :

Nancy, le 3 Mars 1934.

LE DOYEN,
L. SPILLMANN.

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 5 Mars 1934.

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE NANCY,
BRUNTZ,
Président du Conseil de l'Université

